



***DROSOPHILA MELANOGASTER*'İN FARKLI  
SOYLARINA AİT ERKEK VE DİŞİ  
POPÜLASYONLARINDA NANOPARTİKÜLLERE  
BAĞLI ÖMÜR UZUNLUĞU TOKSİSİTESİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Kakageldi AMANDURDYEV**

**Danışman: Prof. Dr. Handan UYSAL**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Biyoloji Ana Bilim Dalı**

**2021**

(Her hakkı saklıdır)

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI  
MOLEKÜLER BİYOLOJİ BİLİM DALI

***DROSOPHILA MELANOGASTER*'İN FARKLI SOYLARINA AİT ERKEK VE DIŞI  
POPÜLASYONLARINDA NANOPARTİKÜLLERE BAĞLI ÖMÜR UZUNLUĞU  
TOKSİSİTESİNİN ARAŞTIRILMASI**

(Investigation of Longevity Toxicity Depending on Nanoparticles in Male and Female  
Populations of Different Strains of *Drosophila melanogaster*)

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kakageldi AMANDURDYEV

Danışman: Prof. Dr. Handan UYSAL

Erzurum  
Mart, 2021

## KABUL VE ONAY TUTANAĞI

### ***DROSOPHILA MELANOGASTER*'İN FARKLI SOYLARINA AİT ERKEK VE DIŞI POPÜLASYONLARINDA NANOPARTİKÜLLERE BAĞLI ÖMÜR UZUNLUĞU TOKSİSİTESİNİN ARAŞTIRILMASI**

Prof. Dr. Handan UYSAL danışmanlığında, Kakageldi AMANDURDYEV tarafından hazırlanan bu çalışma, 18/03/2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyoloji Anabilim Anabilim Dalı Moleküler Biyoloji Bilim Dalı'nda yüksek lisan tezi olarak **oybirliği/oy çokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Özkan AKSAKAL  
*Atatürk Üniversitesi* Aslı Islak İmzalıdır

Jüri Üyesi ve Danışman: Prof. Dr. Handan UYSAL  
*Atatürk Üniversitesi* Aslı Islak İmzalıdır

Jüri Üyesi: Dr. Öğr. Üyesi İsmail BEZİRĞANOĞLU  
*Erzurum Teknik Üniversitesi* Aslı Islak İmzalıdır

Enstitü Yönetim  
Kurulunun .../.../.... tarih  
ve ..... sayılı kararı.

Bu tezin Atatürk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddelerinde belirtilen şartları yerine getirdiğini onaylarım.

**Prof. Dr. Mehmet KARAKAN**

**Enstitü Müdürü**

**Not:** Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildiriş, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

## ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

Yüksek Lisans Tezi olarak Prof. Dr. Handan UYSAL danışmanlığında sunulan “*Drosophila melanogaster*’in Farklı Soylarına Ait Erkek ve Dişi Popülasyonlarında Nanopartiküllere Bağlı Ömür Uzunluğu Toksisitesinin Araştırılması” başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

Tez Bölümleri	Tezin Benzerlik Oranı (%)	Maksimum Oran (%)
Giriş	9	30
Kuramsal Temeller	12	30
Materyal ve Yöntem	9	35
Bulgular	11	20
Tartışma	3	20
Tezin Geneli	9	25

*Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5’den büyük olmaması gerekir.*

Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
Kakageldi AMANDURDYEV	Prof. Dr. Handan UYSAL
18.3.2021	18.3.2021
İmza: Aslı Islak İmzalıdır	İmza: Aslı Islak İmzalıdır

\* Tez ile ilgili YÖKTEZ’de yayınlamasına ilişkin bir engelleme var ise aşağıdaki alanı doldurunuz.

Tezle ilgili patent başvurusu yapılması / patent alma sürecinin devam etmesi sebebiyle Enstitü Yönetim Kurulunun ....../.../.... tarih ve ..... sayılı kararı ile teze erişim 2 (iki) yıl süreyle engellenmiştir.

Enstitü Yönetim Kurulunun ....../.../.... tarih ve ..... sayılı kararı ile teze erişim 6 (altı) ay süreyle engellenmiştir.

## TEŐEKKÖR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu alıŐma, Atatürk Üniversitesi Fen Fakóltesi Biyoloji Bölümü Genetik Araştırma Laboratuvarında gerçekleŐtirilmiŐtir.

Yüksek lisans çalıŐmam boyunca bilgi ve tecrübeleriyle daima yol gösteren ve hiçbir konuda yardımını esirgemeyen, tezimin hazırlanma aŐamasında büyük emeği olan çok değerli hocam Prof. Dr. Handan UYSAL'a en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Ayrıca çalıŐmalarım süresince laboratuvar çalıŐmalarımda bana destek olan Dr. Halit KIZILET, Doç. Dr. Murat ÖZDAL ve laboratuvar çalışma arkadaşlarıma,

Son olarak hayatım boyunca ilgi ve desteklerini her daim arkamda hissettiğim aileme sonsuz sevgi ve teŐekkürlerimi sunarım.

Kakageldi AMANDURDYEV

## ÖZET

### YÜKSEK LİSANS TEZİ

#### ***DROSOPHILA MELANOGASTER*'İN FARKLI SOYLARINA AİT ERKEK VE DIŞI POPÜLASYONLARINDA NANOPARTİKÜLLERE BAĞLI ÖMÜR UZUNLUĞU TOKSİSİTESİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Kakageldi AMANDURDYEV**

**Danışman: Prof. Dr. Handan UYSAL**

**Amaç:** Nanoteknoloji yeni teknolojiler geliştirerek insan hayatını daha konforlu hale getirmektedir. Bu alanda kullanılan nanopartiküller 1-100 nm boyutlarında ve sahip oldukları kimyasal reaktivite, elektrik iletkenlik, fiziksel dayanıklılık, manyetizma gibi özellikleri ile mikrometrik maddelere göre daha üstündürler. Bu özelliklerinden dolayı sağlık, kozmetik, gıda, tarım, savunma ve çevre gibi sektörlerde yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Dünya çapında NP içeren ürünlerin artması ile insan ve diğer canlılar solunum, sindirim ve deri yoluyla NP'lere maruz kalmaktadırlar. NP'lere sürekli maruz kalmanın canlılar üzerinde ne gibi etkilerinin olduğu da tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışma, NP'lerin *Drosophila melanogaster*'de doz-süre etkileşimine bağlı olarak ömür uzunluğu üzerindeki etkilerini belirlemek amacı ile yapılmıştır.

**Yöntem:** NP'lerin olası toksik etkilerini belirlemek için genetik bir model organizma olan *D. melanogaster*'in yabanıl ve mutant soylarının dişi ve erkek popülasyonlarında *in vivo* ömür uzunluğu testi uygulanmıştır.

**Bulgular:** Farklı dozlarda NP'ler *D. melanogaster*'in yabanıl ve mutant soylarının dişi ve erkek popülasyonlarına kronik olarak uygulanmıştır. Tüm uygulama gruplarında ömür uzunluğu kontrol gruplarına göre kısalmıştır ( $p < 0,05$ ).

**Sonuç:** Bu tez çalışması kapsamında çeşitli sektörlerde kullanılan NP'lerin *D. melanogaster*'in ömür uzunluğu üzerinde doz-süre etkileşimine bağlı olarak toksik etki gösterdiği belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Sentetik nanopartiküller, popülasyon, model organizma, yaşlanma

**Mart 2021, 85 sayfa**

**ABSTRACT**  
**MASTER'S THESIS**  
**INVESTIGATION OF LONGEVITY TOXICITY DEPENDING ON**  
**NANOPARTICLES IN MALE AND FEMALE POPULATIONS OF DIFFERENT**  
**STRAINS OF *DROSOPHILA MELANOGASTER***

**Kakageldı AMANDURDYEV**

**Supervisor: Prof. Dr. Handan UYSAL**

**Purpose:** Nanotechnology makes human life more comfortable by developing new technologies. Nanoparticles used in this field are 1-100 nm in size and are superior to micrometric materials with their chemical reactivity, electrical conductivity, physical durability and magnetism. Because of these properties, it is used extensively in sectors such as health, cosmetics, food, agriculture, defense and environment. With the increase of NP-containing products worldwide, humans and other living things are exposed to NPs through respiration, digestion and skin. The effects of continuous exposure to NPs on living things are not known exactly. This study was conducted to determine the effects of NPs on longevity in *Drosophila melanogaster* depending on dose-time interaction.

**Method:** In order to determine the possible toxic effects of NPs, in vivo longevity test was applied in male and female populations of wild and mutant strains of *D. melanogaster*, a genetic model organism.

**Findings:** Different doses of NPs have been chronically applied to male and female populations of wild and mutant strains of *D. melanogaster*. In all treatment groups, the longevity was shortened compared to the control groups ( $p < 0,05$ ).

**Results:** Within the scope of this thesis study, it was determined that NPs used in various sectors have toxic effects on the lifespan of *D. melanogaster* due to dose-time interaction.

**Keywords:** Synthetic nanoparticles, population, model organism, aging

**March 2021, 85 pages**

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY TUTANAĞI.....	i
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU .....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ .....	x
GİRİŞ.....	1
Nanoteknoloji ve Nanoteknolojinin Tarihçesi .....	2
NP'lerin Sınıflandırılması.....	3
Doğal NP'ler .....	3
Antropojenik NP'ler.....	5
Endüstriyel NP'ler.....	5
Nanopartiküller ve Kullanım Alanları .....	11
Gıda endüstrisinde ve tarım sektöründe NP'ler .....	11
Savunma sanayiinde NP'ler .....	12
Sağlık sektöründe NP'ler .....	12
Kozmetik sektöründe NP'ler.....	13
Çevrede NP'ler.....	13
Yaşlanma .....	16
Serbest radikal teori.....	16
Somatik mutasyon teorisi .....	17
Antagonistik pleiotropi teorisi.....	17
İmmünolojik yaşlanma teorisi.....	18
Proteinlerin değişikliğe uğraması.....	18
Telomer kısalması teorisi .....	18
KURAMSAL TEMELLER.....	20
MATERYAL VE METOT .....	27
Materyal .....	27
Kullanılan model organizma .....	27
Kullanılan kimyasal maddeler, alet ve cihazlar .....	33

Metot .....	34
Standart <i>Drosophila</i> besiyerinin hazırlanması .....	34
Eterizasyon (bayıltma) tekniği .....	34
Ergin bireylerin toplanması .....	35
NP solüsyonlarının hazırlanışı .....	35
Ergin bireylere NP'lerin uygulanması.....	35
Mikrofotografi.....	36
İstatistiksel analiz .....	36
ARAŞTIRMA BULGULARI .....	37
<i>D. melanogaster</i> 'in Oregon-R Yabanıl Soyuna Ait Dişi ve Erkek Popülasyonlarında Çinko Oksit Nanopartikülünün Ömür Uzunluğu Üzerine Etkileri .....	37
<i>D. melanogaster</i> 'in <i>Vestigial</i> Mutant Soyuna Ait Dişi ve Erkek Popülasyonlarında Çinko Oksit Nanopartikülünün Ömür Uzunluğu Üzerine Etkileri .....	39
<i>D.melanogaster</i> 'in Yabanıl ve Mutant Soylarında Çinko Oksit Nanopartikülüne Bağlı Olarak Ömür Uzunluğunda Meydana Gelen Değişikliklerin Karşılaştırılması.....	42
<i>D. melanogaster</i> 'in Oregon-R Yabanıl Soyuna Ait Dişi ve Erkek Popülasyonlarında Bakır Oksit Nanopartikülünün Ömür Uzunluğu Üzerine Etkileri .....	42
<i>D. melanogaster</i> 'in <i>Vestigial</i> Mutant Soyuna Ait Dişi ve Erkek Popülasyonlarında Bakır Oksit Nanopartikülünün Ömür Uzunluğu Üzerine Etkileri .....	44
<i>D.melanogaster</i> 'in Yabanıl ve Mutant Soylarında Bakır Oksit Nanopartikülüne Bağlı Olarak Ömür Uzunluğunda Meydana Gelen Değişikliklerin Karşılaştırılması.....	46
<i>D. melanogaster</i> 'in Oregon-R Yabanıl Soyuna Ait Dişi ve Erkek Popülasyonlarında Titanyum Dioksit Nanopartikülünün Ömür Uzunluğu Üzerine Etkileri .....	47
<i>D. melanogaster</i> 'in <i>Vestigial</i> Mutant Soyuna Ait Dişi ve Erkek Popülasyonlarında Titanyum Dioksit Nanopartikülünün Ömür Uzunluğu Üzerine Etkileri .....	50
<i>D.melanogaster</i> 'in Yabanıl ve Mutant Soylarında Titanyum Dioksit Nanopartikülüne Bağlı Olarak Ömür Uzunluğunda Meydana Gelen Değişikliklerin Karşılaştırılması .....	52
TARTIŞMA ve SONUÇ .....	53
KAYNAKLAR.....	61
ÖZGEÇMİŞ.....	73

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Standart <i>Drosophila</i> Besiyeri (SDB) İçeriği.....	34
<b>Tablo 2.</b> Kronik Olarak ZnO Uygulanmış <i>D.melanogaster</i> 'in Oregon-R Yabanıl Soyunun ♀ ve ♂ Popülasyonlarında Maksimum ve Ortalama Ömür Uzunluğunun Karşılaştırılması .....	38
<b>Tablo 3.</b> Kronik Olarak ZnO Uygulanmış <i>D.melanogaster</i> 'in <i>Vestigial</i> Mutant Soyunun ♀ ve ♂ Popülasyonlarında Maksimum ve Ortalama Ömür Uzunluğunun Karşılaştırılması .....	40
<b>Tablo 4.</b> Kronik Olarak CuO NP Uygulanmış <i>D.melanogaster</i> 'in Oregon-R Yabanıl Soyunun ♀ ve ♂ Popülasyonlarında Maksimum ve Ortalama Ömür Uzunluğunun Karşılaştırılması .....	43
<b>Tablo 5.</b> Kronik CuO NP Uygulanmış <i>D.melanogaster</i> 'in <i>Vestigial</i> Mutant Soyunun ♀ ve ♂ Popülasyonlarında Maksimum ve Ortalama Ömür Uzunluğunun Karşılaştırılması .....	45
<b>Tablo 6.</b> Kronik Olarak TiO <sub>2</sub> Uygulanmış <i>D.melanogaster</i> 'in Oregon-R Yabanıl Soyunun ♀ ve ♂ Popülasyonlarında Maksimum ve Ortalama Ömür Uzunluğunun Karşılaştırılması .....	48
<b>Tablo 7.</b> TiO <sub>2</sub> NP'leri Uygulanmış <i>D.melanogaster</i> 'in <i>Vestigial</i> Mutant Soyunun ♀ ve ♂ Popülasyonlarında Maksimum ve Ortalama Ömür Uzunluğunun Karşılaştırılması .....	50

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Doğal ve endüstriyel NP'ler.....	3
Şekil 2. Fullerenler. ....	6
Şekil 3. Karbon nanotüpleri.....	6
Şekil 4. Altın NP. ....	7
Şekil 5. TiO <sub>2</sub> 'nin 3 kristalik yapısı. ....	8
Şekil 6. TiO <sub>2</sub> 'nin kimyasal yapısı. ....	9
Şekil 7. CuO'nun kristal yapısı. ....	9
Şekil 8. CuO'nun kimyasal yapısı.....	10
Şekil 9. ZnO'nun kristal yapısı. ....	10
Şekil 10. ZnO'nun kimyasal yapısı. ....	11
Şekil 11. <i>D. melanogaster</i> 'in yabancı soyuna ait erkek ve dişi bireyler (10x4). ....	29
Şekil 12. <i>D. melanogaster</i> 'in <i>vestigial</i> mutant soyuna ait erkek ve dişi bireyler (10x4). ....	30
Şekil 13. <i>D. melanogaster</i> 'in hayat döngüsü. ....	32
Şekil 14. <i>D. melanogaster</i> 'de larval döneme ait imajinal diskler ve ergin bireyde oluşturdukları vücut kısımları. ....	33
Şekil 15. ZnO uygulanmış <i>D.melanogaster</i> 'in Oregon-R yabancı soyunun ♀ ve ♂ popülasyonuna ait hayatta kalış eğrileri.....	39
Şekil 16. ZnO uygulanmış <i>D.melanogaster</i> 'in <i>vestigial</i> mutant soyunun ♀ ve ♂ popülasyonuna ait hayatta kalış eğrileri.....	41
Şekil 17. CuO uygulanmış <i>D.melanogaster</i> 'in Oregon-R yabancı soyunun ♀ ve ♂ popülasyonuna ait hayatta kalış eğrileri.....	44
Şekil 18. CuO uygulanmış <i>D.melanogaster</i> 'in <i>vestigial</i> mutant soyunun ♀ ve ♂ popülasyonuna ait hayatta kalış eğrileri.....	46
Şekil 19. TiO <sub>2</sub> uygulanmış <i>D.melanogaster</i> 'in yabancı soyunun ♀ ve ♂ popülasyonuna ait hayatta kalış eğrileri. ....	49
Şekil 20. TiO <sub>2</sub> uygulanmış <i>D.melanogaster</i> 'in <i>vestigial</i> mutant soyunun ♀ ve ♂ popülasyonuna ait hayatta kalış eğrileri.....	51

## KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

<b>CuO</b>	: Bakır oksit
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>mg</b>	: Miligram
<b>mL</b>	: Mililitre
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>NP</b>	: Nanopartiküller
<b>R</b>	: Regresyon katsayısı
<b>ROT</b>	: Reaktif oksijen türleri
<b>SDB</b>	: Standart <i>Drosophila</i> besiyeri
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for the Social Sciences
<b>TiO<sub>2</sub></b>	: Titanyum dioksit
<b>UV</b>	: Ultraviole
<b>ZnO</b>	: Çinko oksit
<b>µg</b>	: Mikrogram
<b>Mm</b>	: Mikromolar
<b>µM</b>	: Mikromolar
♀	: Dişi
♂	: Erkek

## GİRİŞ

Yapılan bilimsel araştırmalar ile insan hayatının daha kolay ve konforlu hale getirilmesi için yeni teknolojiler geliştirilmekte, buna bağlı olarak da gelişen dünyaya uygun yeni ürünler üretilmektedir. Bu yeni ürünlerden pek çoğu son yıllarda endüstriyel devrim olarak tanımlanan nanoteknolojik yöntemlerle üretilmektedir.

Nano yunanca kökenli bir sözcük olup cüce demektir. Bu sözcük milyarda bir anlamına gelmekte ve nanometre (nm) metrik bir ölçü birimi olarak nanoteknolojide kullanılmaktadır. Her bir nm sadece üç ile beş atom genişliğindedir yani ortalama bir insan saç telinin kalınlık olarak yaklaşık 100,000 kez daha küçüğü olarak örneklendirilmektedir. Nano boyutu ifade etmek için bir başka kıyaslama ise futbol topu ve dünyanın büyüklüklerinin karşılaştırılması ile yapılmaktadır.

Nano bilim ve nano teknolojinin tam bir tanımı bulunmamakla birlikte genel görüőe göre, 1-100 nanometre boyutlarda maddelerin anlaşılması, kontrol edilmesi ve atomsal seviyede değiştirilip işlevsel hale getirilmesidir. Nanoteknoloji terimi atomların ve moleküllerin en küçük birimlerini ifade etmek ve maddeyi atomik boyutu ile kontrol etmek amacı ile de kullanılmaktadır. Nanoteknoloji için bir başka tanım “maddenin atomik, moleküler ve supramoleküler seviyede kontrol edilmesi” şeklinde yapılmaktadır. Atom üstüne atom koyarak veya mevcut maddelerin molekül yapısını değiştirerek yeni maddeler oluşturma ise bu teknolojinin hedef noktasıdır. Konu ile ilgili bilim insanları, “Eğer doğadaki atomik dizilim taklit edilebilir ya da kopyalanabilirse atomlar hareket ettirilebilir ve böylece birçok yeni ve farklı madde oluşumu sağlanabilir” düşüncesi ile hareket etmektedir. Bu düşünce günümüzde nanoteknolojiye olan ilgiyi hem artırmakta hem de bu alandaki çalışmalarını hızlandırmaktadır. Bir başka deyiőle 100 nm’den küçük nanopartiküllerin (NP) yapılarında fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerindeki değişimler nanoteknolojinin ilgi alanıdır.

Nano boyutta NP’lerin göstermiő oldukları fiziksel dayanıklılık, kimyasal reaktivite, elektriksel iletkenlik, manyetizma ve optik gibi farklı özellikleri mikrometrik veya daha büyük moleküllere göre çok daha farklıdır. Bu gibi özelliklerinden dolayı günümüzde NP’ler ile üretilen nano ürünler tüm dünyada savunma sanayi, sağlık, tekstil, çevre, kozmetik ve gıda gibi sektörlerde sıklıkla kullanılmaktadır (Erkoç 2010).

Ancak günlük hayatımızda giderek artan nano ürün kullanımı, insan sağlığı konusunda kaygı yaratmakta ve bu partiküllerin olası toksik etkileri üzerine yapılan çalışmaların sonuçları çeşitli platformlarda paylaşılmaktadır. Bu kaygıların başlıca sebebi kullanılan NP'lerin insanlar ve diğer canlılar üzerindeki doğrudan veya dolaylı kontaminasyonudur. Örneğin titanyum dioksit (TiO<sub>2</sub>) NP'leri günlük hayatta sıklıkla kullanılan gıda boyası, güneş kremleri, diş macunları ile hava ve su arıtma filtreleri gibi ürünlerde kullanılmaktadır (Waghmode *et al.* 2019). Çeşitli araştırmacılara göre, TiO<sub>2</sub> NP'ler çok küçük boyutlarda oldukları için canlı sistemlerde deri, solunum ve sindirim yollarından geçip hücre bariyerlerini aşarak hücrelerde toksik etkiler oluşturabilmektedirler (Foroozandeh and Aziz 2018; Ziental *et al.* 2020). Her ne kadar nanoteknolojik ürünler pazarda yerini almış olsa da insan sağlığı bakımından toksik yan etkileri ya da çevresel zararlı etkileri henüz tam anlamıyla açığa kavuşturulamamıştır.

### **Nanoteknoloji ve Nanoteknolojinin Tarihçesi**

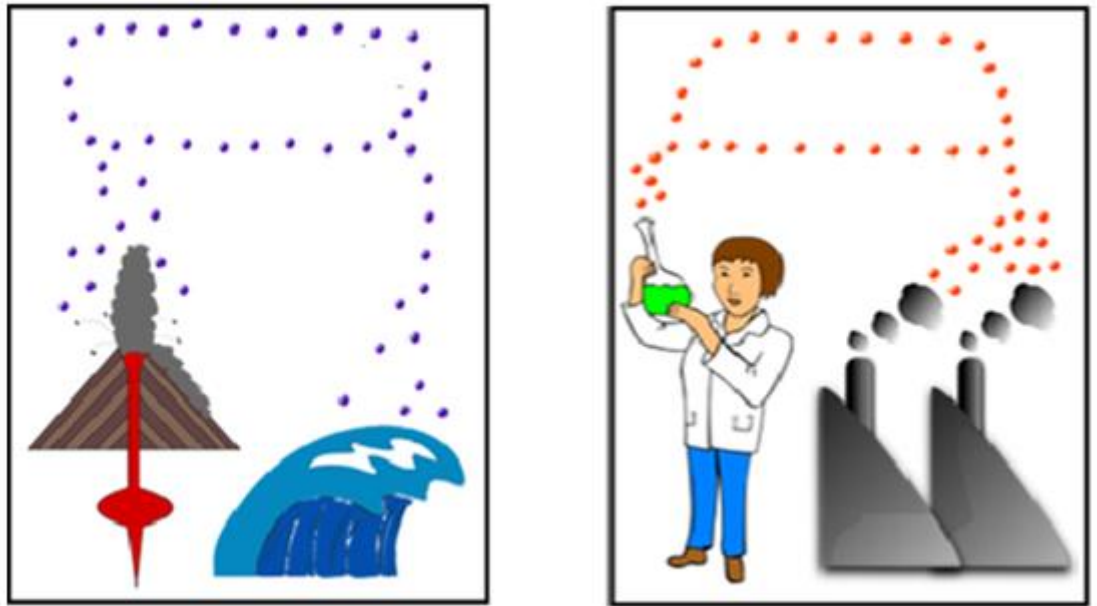
Nanobilim ve nanoteknolojinin hedefi nano ölçekte belli bir işlevi olabilecek malzemeleri kontrollü bir şekilde üretebilmek, özelliklerini ve işlevlerini belirleyecek nano ebatlarda aygıt yapabilmek, bu aygıtları günlük hayatımızda kullanılabilir hale getirmektir (Erkoç 2010). Nanoteknoloji kavramından ilk kez 1959 yılında Nobel Fizik Ödülü sahibi Richard Feynman bahsetmiştir. Feynman "Aşağıda Daha Çok Yer Var" başlıklı konferansında atomların ve moleküllerin kontrol edilmesinin olanaklı olduğundan söz etmiş ve bunun gerçekleştirilebilmesi için ise birtakım yeni aletlerin geliştirilmesi gerektiğine işaret etmiştir. Nanoteknoloji terimi, Tokyo Bilim Üniversitesi öğretim üyelerinden Norio Taniguchi tarafından da 1974 yılında ilk kez bir makalede kullanılmıştır. Sözü edilen makalede Taniguchi nanoteknolojiyi; "genel olarak malzemelerin atom ya da molekül boyutunda işlenmesi, ayrılması, birleştirilmesi ve bozulması" olarak tanımlamaktadır. Nanoteknoloji konusunda öncülük eden diğer bir bilim insanı ise Eric Drexler'dir. Drexler, ilk kez 1980'lerde kullandığı "nanoteknoloji" terimi ile molekül boyutunda bir takım makinelerin, motorların, robot ve hatta bilgisayarların üretilme olanaklarından bahsetmektedir. Drexler'in 1986'da yayınladığı "Yaratma Motorları: Nanoteknolojinin Yaklaşan Devri" ve "Nanosistemler: Moleküler Mekanizmalar, Üretim ve Hesaplama" başlıklı kitaplarında istenilen bir maddenin geliştirilen nanorobotlar yardımı ile atom atom dizilebileceğinden söz edilmektedir (Erkoç 2010).

Nanoteknolojinin gelişmesini sağlayan en önemli buluş ise Tarama Tünelleme Mikroskobu'nun keşfedilmesidir. Bu mikroskop iletken bir yüzeydeki atomların yerlerinin değiştirilmesini sağlamaktadır. 1999 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde kurulan

“National Nanotechnology Initiative” isimli kuruluşun çalışmaları ile nanoteknoloji konusunda ilk resmi adım atılmıştır. 2001 yılında ise nanoteknoloji Avrupa Birliği Çerçeve Programı’na öncelikli alan olarak dâhil edilmiştir (Perker 2010). Bu gelişmelere paralel olarak nanomateryal sentezi ve bununla bağlantılı nanoteknoloji sektörü ortaya çıkmıştır. Savunma sanayi, sağlık, gıda, otomotiv ve kozmetik gibi endüstriyel alanlarda kullanılan nanoteknoloji, bugün gelişmiş ülkelerin büyük yatırımlar yaptığı ve araştırma merkezleri kurduğu çok önemli bir alan haline gelmiştir (Gong and Cheng 2016; Salawu *et al.* 2018). Bu endüstriyel alanlardaki nanoteknolojik ürün sayısı 2017 yılı verilerine göre 3000 iken 2020 yılında 4870’e yükselmiştir. Nanoteknolojik ürünlerin piyasa değerinin ise 2016 yılında 39,6 milyar dolar ve 2017 yılında 49 milyar dolardan 2020 yılında yaklaşık 75,8 milyar dolara yükselmiş olması da nanoteknolojiye verilen önemin göstergesi olarak kabul edilmektedir (Chandra *et al.* 2019).

### NP’lerin Sınıflandırılması

NP’ler doğal, antropojenik ve endüstriyel (Şekil 1) olmak üzere üç ana gruba ayrılmaktadır (Hester and Harrison 2007).



Şekil 1. Doğal ve endüstriyel NP’ler.

#### Doğal NP’ler

İnsan aktivitesine bağlı olmaksızın doğada biyo-jeokimyasal veya mekanik proseslerle kendiliğinden oluşan nanomateryallerdir (Hochella *et al.* 2019). Bu tür NP’ler volkanların patlaması, denizdeki dalgaların kırılması, orman yangınları, kum fırtınaları ve toprakların aşınmaları sonucu meydana gelmektedirler. Doğal NP’ler çevrede gerçekleşen fiziksel, kimyasal ve biyolojik süreçlerde minerallerin biyokimyasal ayrışması, foto-oksidasyon,

redoks ve çökelme reaksiyonlarının sonucunda da oluşmaktadır (Sharma *et al.* 2015). Doğal ve tesadüfi bir kökene sahip NP'ler, genellikle ultra ince partiküller olarak da adlandırılırlar (Kumar 2009).

Doğal NP'lerin ana kaynaklarından bir diğeri çölde ve karada meydana gelen toz fırtınalarıdır. Uydu görüntüleriyle desteklenen araştırmalarda, fırtınalar ile tozun içerisinde bulunan nano ve mikro boyuttaki maddelerin binlerce kilometre uzaklara taşınabildiği belirlenmiştir. Çeşitli araştırmalar ile bu maddelerin genellikle 100 ile 200 nm boyutunda olduğu (d'Almeida and Schütz 1983; Shi *et al.* 2005) ve havada asılı kalan bu toz parçacıklarının astım ve amfizem gibi solunuma dayalı hastalıklara neden olabileceği bildirilmektedir (Sapkota *et al.* 2005; Ankamwar 2012). Tozların içerdikleri metal NP'leri, Taylor (2002)'a göre, akciğer hücrelerinde reaktif oksijen üreterek dokulara zarar verebilmektedir.

Volkanik patlamalar sonucunda mikrometre ve nanometre boyutlarında aerosol ve ultra ince NP'ler meydana gelmektedir (Buzea *et al.* 2007). Tek bir volkanik patlama sonucunda  $30 \times 10^6$  ton NP kül şeklinde atmosfere dağılabilmektedir (Taylor 2002). Hatta 1985 yılında yapılan bir çalışmada, bismut oksid NP'nin volkanik patlama sonucunda stratosferde bulunduğu kaydedilmiş ve 10 km uzaklığa kadar saçılmıştır (Yano *et al.* 1990). Bu gibi patlamaların kısa süreli etkileri göz, burun, boğaz ve cilt tahrişleri olarak gözlenirken uzun süreli etkiler bronşiyal semptomlara ve podokonyoz hastalığına (ayağın toz hastalığı, uzun süre volkanik kökenli kırmızı kil toprağına maruz kalan kişilerin ayaklarında görülen bulaşıcı olmayan, kaşıntı, ayak ağrısı ve ayağın şişmesi şeklinde semptomları olan tropikal bir hastalık) sebep olmaktadır (Corachan *et al.* 1988; Blundell *et al.* 1989).

Doğal NP'ler çeşitli canlı organizmalarda da bulunmaktadır. Örneğin bitkiler toprak ve suda bulunan besinleri ve biyomineralleri nano formda biriktirerek kullanırlar (Jeevanandam *et al.* 2018). İnsan vücudunda bulunan kollajen fibrilleri 35-60 nm boyutunda oldukları için doğal NP örneği olarak kabul edilmektedir. Yine bir çeşit demir depolama proteini olan ferritin, ve kemiklerin sert nanokristalin bileşeni olan kalsiyum hidroksiapatit de doğal nanomateryallerdir (Hochella *et al.* 2019). *Pseudomonas stutzeri* A259 bakterilerinin periplazmik boşluğunda (gram negatif bakterilerde peptidoglikan katmanla dış zar arasındaki boşluk) gümüş NP'ler bulunmaktadır. Bazı manyetotaktik bakterileri (manyetik alan kristalleri taşıyan magnetozom denilen prokaryotik organelleri ile jeomanyetik alan boyunca hareket eden (magnetotaksi) bakteriler) nano manyetit ( $Fe_3O_4$ ) üretirler ve bunları navigasyon için kullanırlar. *Fusarium oxysporum* mantarı altın ve demir oksit NP'lerini hücre dışında redüktaz enzimi sayesinde iyonlardan indirgeyerek sentezlemektedir. Alglerden *Chlorella*

*vulgaris* yüzey özellikleri nedeni ile metalleri ve metal kirleticileri biriktirerek biyolojik mediyatör (herhangi bir reaksiyonun gerçekleşmesine aracılık eden maddeler) özelliği ile gümüş nitrattan gümüş (Ag) NP'lerini sentezleyebilmektedirler (Soleimani and Habibi-Pirkoohi 2017; Jeevanandam *et al.* 2018 )

### **Antropojenik NP'ler**

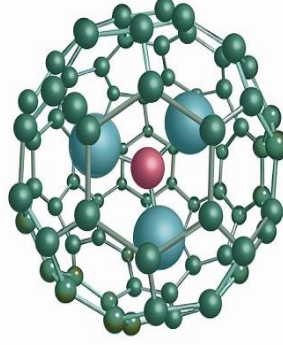
Doğrudan veya dolaylı olarak insan aktivitesi sonucunda meydana gelmektedir (Hochella *et al.* 2019). Örneğin; enerji santralleri, çöp yakma fırınları, jet motorları, içten yanmalı motorlara ait dumanlar ile çeşitli metal dumanlarında ve gıda dönüştürme işlemleri sırasındaki pişirme ve kızartma sonucunda oluşan yağlarda antropojenik NP'ler bulunmaktadır (Oberdörster *et al.* 2005). Demir kaynak dumanında ve düşük bir amonyak (NH<sub>3</sub>) konsantrasyonunun varlığında, sülfür dioksitin (SO<sub>2</sub>) oksidasyonu ile oluşan sülfirik asitin su ile birleşmesinden ortaya çıkan NP'ler de antropojenik NP'lere örnektir (Hester and Harrison 2007). Motorlu araçlardan kaynaklanan hava kirliliği 1990'lı yıllarda, mutfak araçlarından ve lazer yazıcılardan salınan NP'ler ile gerçekleşen kirlilik ise son yıllarda kanıtlanmıştır (Dolez 2015). Sadik (2013)'e göre, endüstriyel NP'lerin tüketici ürünlerinde kullanılması, çevredeki antropojenik NP'lerin seviyesinde bir artışa yol açabilecektir.

### **Endüstriyel NP'ler**

İnsanlar tarafından şekil, boyut ve yüzey alanları gibi özellikleri kontrol altında tutularak fiziksel, kimyasal ve biyolojik yöntemler ile endüstriyel NP'ler sentezlenirler. Bu tür NP'lerin sahip oldukları yüzey alanları ve farklı şekilleri nedeniyle kullanım alanları çok geniştir. Ancak bu sınıfa dahil olan NP'ler, sağlık sorunlarına ve çevresel risklere sebebiyet verebilmektedirler (Ünşar 2013). Endüstriyel NP'ler karbon bazlı NP'ler, metal NP'ler ve metal oksit NP'ler olmak üzere üç sınıfa ayrılmaktadır (Khan *et al.* 2019).

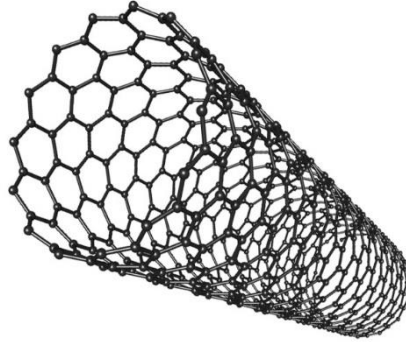
### **Karbon bazlı NP'ler**

Fullerenler (Şekil 2) ve karbon nanotüpler (CNT, Şekil 3) karbon bazlı NP'lerin iki ana sınıfını temsil etmektedir. Fullerenler, karbonun allotropik formları gibi küresel oyuk kafesten yapılmış nanomateryal içerirler. İyi bilinen bazı fullerenler, beşgen ve altıgen şeklinde karbon atomları ile sp<sup>2</sup> hibritleşmesi yaparak oluşmaktadır (Khan *et al.* 2019). Elektrik iletkenlikleri, yüksek mukavemetleri, yapıları, elektron ilgileri ve çok yönlülükleri nedeniyle ticari olarak önemli NP'lerdir (Astefanei *et al.* 2015). Özellikle kozmetik ve cilt bakım ürünlerinde kullanılmaktadır (Mousavi *et al.* 2018).



**Şekil 2.** Fullerenler.

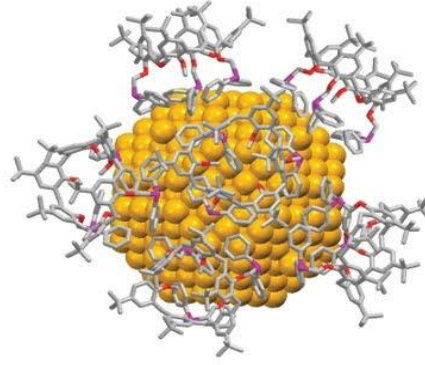
Karbon bazlı NP'lerin bir diğeri tübüler yapıda olan CNT'lerdir ve çapları 1-2 nm olup metalik veya yarı iletken özelliğe sahiptirler (Khan *et al.* 2019). Karbon atomları birbirleriyle altıgen oluşturacak şekilde bağlanarak katlanır ve tüp şeklini alır (Şekil 3). Bu esnada altıgenler tüp eksenine paralel veya spiral şekilde desenler oluşturabilir. Karbon nanotüpler tek duvarlı veya çok duvarlı (iç içe geçmiş tüpler) olabilirler (Zhu *et al.* 2009) CNT'ler sahip oldukları fiziksel, kimyasal ve mekanik özellikleri nedeni ile birçok ticari alanda kullanılmaktadır (Khan *et al.* 2019). Örneğin biyosensör yapımında, elektronik cihazlarda ve yakıt pillerinde CNT'lerden faydalanılmaktadır (Nasir *et al.* 2018).



**Şekil 3.** Karbon nanotüpleri.

#### ***Metal NP'ler***

Metal NP'ler altın, platin, gümüş, titanyum, çinko gibi saf metallerden oluşurlar. Bu NP'ler, iyi bilinen lokalize yüzey plazmon rezonans (LSPR) özellikleri nedeniyle, benzersiz optik ve elektrik özelliklere sahiptir. Bu gibi özellikleri sebebiyle günümüzün son teknoloji malzemelerinde örneğin elektronik depolama sistemlerinde, ilaç dağıtım sistemleri ve optik özelliklerinden dolayı altın NP (Au NP)'leri (Şekil 4) SEM görüntülemeye kullanılmaktadır (Dreaden *et al.* 2012).



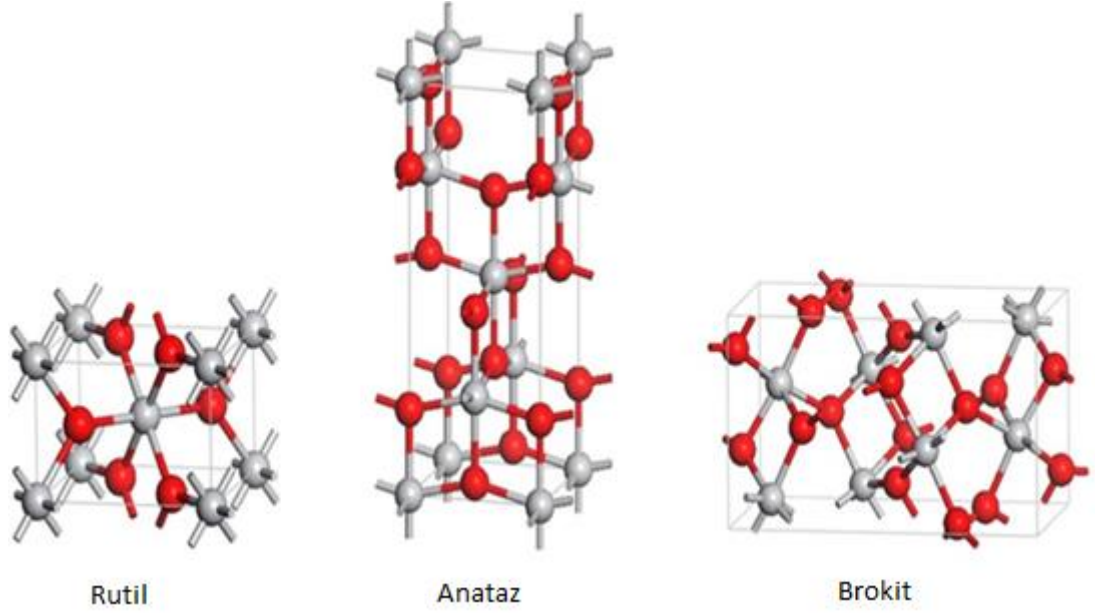
**Şekil 4.** Au NP.

#### ***Metal oksit NP'ler***

Bu NP'ler ile metal elementleri ve çok çeşitli oksit birleşikleri oluşturulabilmektedir ve bu nedenle son zamanlarda metal oksit NP'lerin kullanımına ilgi artmıştır. Çünkü bu partiküller endüstriyel katalizörler, kimyasal algılama cihazları, tıbbi uygulamalarda, kozmetik ürünlerinde, dezenfeksiyonda, antimikrobiyal madde, dolgu maddesi, opaklaştırıcı, yarı iletken olarak, ayrıca teknolojik uygulamalarda da mikroelektronik devrelerin, sensörlerin ve yakıt hücrelerinin yüzeylerini korozyona karşı koruma gibi pek çok alanda kullanılmaktadır (Grigore *et al.* 2016). Metal oksit NP'lerinin boyutları küçüldükçe yüzey atomlarında artış olmakta, bu nedenle adsorpsiyon, çözünme, oksidasyon ve indirgenme gibi özellikler kazanmaktadırlar. Yüzey alanlarının reaktiviteli parçacık boyutları ve kristal özellikleri nedeniyle canlılarda redoks reaksiyonlarına, radikallerin üretimine veya NP'lerin çözünerek iyonların salınmasına da doğrudan yol açmaktadırlar (Auffan *et al.* 2009). Titanyum dioksit ( $TiO_2$ ), çinko oksit ( $ZnO$ ), bakır oksit ( $CuO$ ), nikel oksit ( $NiO$ ), seryum oksit ( $CeO_2$ ) ve demir oksit ( $Fe_2O_3$ ) metal oksit NP'lerdir (Rastogi *et al.* 2017). Bu tez çalışması kapsamında kullanılan  $TiO_2$ ,  $CuO$  ve  $ZnO$  NP'lerinin özellikleri de şöyledir;

#### ***Titanyum dioksit ( $TiO_2$ ) NP'ler***

Titanyum (Ti) yer kabuğunda en çok bulunan dokuzuncu elementtir ve yer kabuğunda ortalama olarak 4400mg/kg kadar bulunmaktadır. Oksijen ve diğer elementlere gösterdiği yüksek afinitesi nedeniyle doğada metalik durumda mevcut değildir. Metalik Ti ise endüstride en yaygın olarak  $TiO_2$  ve  $TiCl_4$  (titanyum tetraklorit) şeklinde kullanılmaktadır (Sayes *et al.* 2006).  $TiO_2$  NP'leri yarı iletken, benzersiz optik ve elektronik özelliklerinden dolayı fotokatalizde önemli ve gelecek vadeden bir tür fotokatalizör olarak tanımlanmaktadır. Anataz, brokit ve rutil olmak üzere üç kristal yapısı bulunan  $TiO_2$  NP'lerden (Şekil 5) özellikle anataz, fotokataliz reaksiyonlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Li *et al.* 2004).



**Şekil 5.** TiO<sub>2</sub>'nin 3 kristalik yapısı.

Örneğin tehlikeli endüstriyel yan ürünler ile kontamine olmuş suların arıtılmasında, fotoaktif malzeme olarak güneş pillerinde, fotokatalitik özelliklerinden dolayı ise endüstride kendini temizleyen fayanslar, pencereler, tekstil ürünleri ve arabalarda buğu önleyici aynalarda, fiziksel özellikleri ile tıpta görüntüleme, diş macunu, kozmetik ve cilt bakım ürünlerinde geniş şekilde kullanılırlar. Ayrıca UV ışığı altında TiO<sub>2</sub> NP'leri antibakteriyal özellik göstermektedir ve bu özelliğinden dolayı akne vulgaris (yağ bezlerin iltihaplanması yani ergenlik sivilcesi), atopik dermatit (egzema) ile deri lezyonları gibi hastalıklarda kullanımı için araştırmalar sürdürülmektedir. Shi *et al.* (2013) tarafından verilen bilgilere göre, TiO<sub>2</sub> NP boya, kaplama, plastik, kağıt, mürekkep, ilaç ve gıda ürünlerinde de kullanılmaktadır.

TiO<sub>2</sub> NP'nin Kimyasal Özellikleri;

Bilinen Diğer İsimleri: Titanyum (IV) oksit

CAS Kayıt No: 1317-70-0

Kapalı Formülü: TiO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>Ti (Şekil 6)

Molekül Ağırlığı: 79,87 g/mol

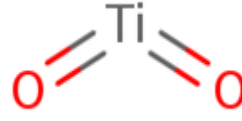
Erime Sıcaklığı: 1825°C

Yoğunluğu: 3,9 g/mL 25°C

Suda Çözünürlüğü: Suda çözünmez, seyreltik organik asitler, ve seyreltik alkaliler ile çözülür.

Fiziksel Durumu: Toz halinde ve beyaz renklidir.

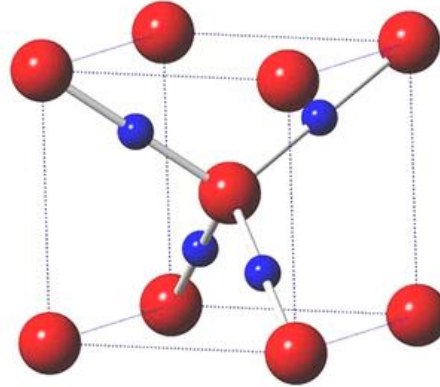
Safılık Düzeyi: %99.7



**Şekil 6.** TiO<sub>2</sub>'nin kimyasal yapısı.

*Bakır oksit (CuO) NP'ler*

CuO NP'leri periyodik cetvelin P bloğunda yer alan bakır (Cu) ve D bloğunda bulunan oksijenden (O) oluşmaktadır (Şekil 7). Sentetik olarak üretilen CuO siyah veya kahverengimsi bir toz şeklindedir ve amorf yapıdadır (Singh *et al.* 2016). CuO NP'si yarı iletken özelliğinden dolayı gaz sensörlerinde, katalizde ve fotovoltatik pil hücrelerinde kullanılmaktadır (Sahooli *et al.* 2012). Ayrıca yarı iletken metal, optik, magnetik ve elektrik özellikleri sayesinde magnetik depolama alanları, yakın kızıl ötesi filtrelerin geliştirilmesi gibi uygulamalarda, antimikrobiyal ve biyosit özelliklerinden dolayı da biyomedikal alanında oldukça önemli bir NP'dir (Grigore *et al.* 2016).



**Şekil 7.** CuO'nun kristal yapısı.

CuO NP'nin Kimyasal Özellikleri;

Bilinen Diğer İsimleri: Bakır (II) oksit

CAS Kayıt No: 1317-38-0

Kapalı Formülü: CuO (Şekil 8)

Molekül Ağırlığı: 75,55 g/mol

Erime Sıcaklığı: 1300°C

Yoğunluğu: 6.32g/cm<sup>3</sup> 25°C

Suda Çözünürlüğü: Suda ve alkolde çözünmez, amonyak, asit ve alkali siyanürde çözünür.

Fiziksel Durumu: Toz halinde ve siyah renklidir.

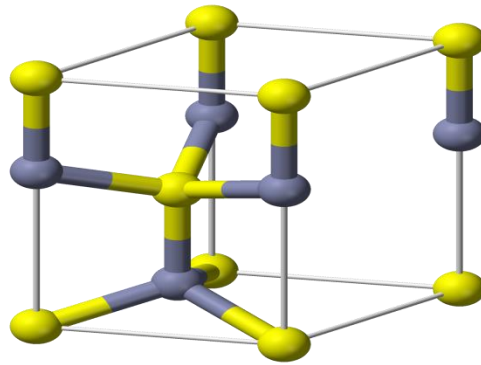
Saflık Düzeyi: %99.99



**Şekil 8.** CuO'nun kimyasal yapısı.

#### *Çinko oksit (ZnO) NP'ler*

ZnO, wurtzit kristal yapısı ile bilinen en yaygın kullanımına sahip metal oksit NP'dir (Şekil 9). Bu NP yarı iletken, UV emisyonu ve şeffaf iletkenlik özellikleri sayesinde elektronik sensör, güneş fotovoltaik sistemlerde ve dönüştürücü sistemlerde ZnO NP'nin kullanımını çekici hale getirmektedir. Aynı zamanda iyi fotokatalizör oldukları için çevresel kirleticilerin iyileştirilmesinden tıbbi dezenfektasyona kadar çevresel teknolojilerde kullanılmaktadır. Ayrıca ZnO NP'ler UV emilimi ve yansıtıcı özellikleri sayesinde kişisel bakım ürünlerinde güneş kremleri ve kozmetik ürünlerinde kullanılmaktadır (Ma *et al.* 2013). ZnO NP'ler sol jel tekniği, kimyasal buhar biriktirme, kimyasal ve elektrokimyasal çöktürme gibi çeşitli yöntemler kullanılarak üretilmektedir (Özbay ve Gülce 2014).



**Şekil 9.** ZnO'nun kristal yapısı.

ZnO'nun Kimyasal Özellikleri;

Bilinen Diğer İsimleri: Çinko oksidyum

CAS Kayıt No: 1314-13-2

Kapalı Formülü: ZnO (Şekil 10)

Molekül Ağırlığı: 81,39 g/mol

Erime Sıcaklığı: 1975°C

Yoğunluğu: 5,61 g/cm<sup>3</sup>20°C

Suda Çözünürlüğü: Suda ve alkolde çözünmez, amonyak, asit ve alkali siyanürde çözünür.

Fiziksel Durumu: Toz halinde ve beyaz renklidir.

Safılık Düzeyi: %99



**Şekil 10.** ZnO'nun kimyasal yapısı.

## **Nanopartiküller ve Kullanım Alanları**

### **Gıda endüstrisinde ve tarım sektöründe NP'ler**

Gıda endüstrisinde ve tarım sektöründe gıda güvenliğini sağlamak amacıyla gıdalarda tazeliğin izlenmesine yönelik nanosensörler, gıda işleme süreçlerini izleme, yüksek güvenlikli ambalajlama, yeni besin değeri yüksek ürünlerin moleküler sentezi gibi konularda NP'lerden faydalanılmaktadır. Nanoteknolojik uygulamaların gelişmesi ile üretilen NP'ler, gıda maddelerine tekstür (gıda maddelerinde koku, yumuşaklık, kıvam vb. fiziksel özelliklerin tümü) ve aroma gibi istenilen özellikleri kazandırılabilir. Özellikle antimikrobiyal paketleme, biyobozunur malzemeler (bulunduğu ortamda doğal maddelere zarar vermeden parçalanabilme) ve yenilebilir filmler ile gıdaların güvenilirliği ve raf ömrü güvence altına alınmaktadır. Akıllı ambalajlar ve nanosensörler ile gıdalardaki bozulma belirtileri önceden tespit edilebilmekte ve bu da tüketici açısından güvenirliliği sağlamaktadır (Tarhan vd 2010; Sürengil ve Kılınç 2011).

Gıda katkı maddeleri, besin takviyeleri, hafif ve antibakteriyel özellikte yiyecek ve içecek kaplarının yapılması gıda nanoteknolojisinin asıl odak noktasını oluşturmaktadır. NP'lerin gıda ambalajlarında kullanılması ile de ambalajların çevre koşullarına karşı daha dayanıklı, esnek, ışığa ve gazlara karşı koruyucu özellik kazanması sağlanmaktadır (Robinson and Morrison 2009). Çeşitli araştırmacılar tarafından gıda ambalaj malzemesi üretiminde NP'lerin dolgu materyali olarak kullanımı ile ambalaj malzemesinin özelliklerinin daha da

geliştiği ve bu kullanımın gıdaların raf ömrü üzerinde olumlu etkiye sebep olduğu bildirilmiştir (Polat ve Fenercioğlu 2014). Bu tip ambalaj üretiminde inorganik gümüş, çinko oksit ve titanyum dioksit NP'ler kullanılmaktadır.

Ayrıca, patojenlerin tespiti ile gıda güvenliğinin artırılması için nanosensörler de geliştirilmiştir. Bu nanosensörler gıda işleme süreci boyunca gıdanın bozulması ya da tahribatına neden olan patojenlerin veya kimyasal kirleticilerin tespitine yönelik ve ürünlerin takip edilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Ancak gıdalar üzerindeki mikroorganizma ve toksik proteinler ile bozulmuş ürünlerin tespit edilebilmesine yönelik sensör geliştirme çalışmaları devam etmektedir (Cui *et al.* 2001)

### **Savunma sanayiinde NP'ler**

Nanoteknolojik gelişmelerin savunma sanayiinde kullanımı son yıllarda oldukça artış göstermiştir. Nanoteknoloji ile özellikle savaşta kullanılan teknolojilerin küçük boyutlara indirilmesi hedeflenmektedir. NP'ler sayesinde üretilen mikroçipler, nanosensör olarak kullanılmakta ve bu sensörler ile kimyasal ve biyolojik tehdit unsurları tespit edilebilmektedir (Gogotsi *et al.* 2001; Lim *et al.* 2012). Yine NP'lerin kullanıldığı askeri kıyafet ve üniformalar üretilmiştir. Bu kıyafetler kar ve su geçirmediği gibi kendini temizleyebilmektedir. Bu gibi özellikler, ordu mensupları için son derece önemli olup lojistik ve istihkam açısından da verimliliği artırmaktadır (Erkoç 2010). Ayrıca NP'lerin sergilediği dayanıklılıktan da faydalanılmaktadır. Örneğin, polietilen üretiminde zincir yapısı değişimi sayesinde çelikten daha sağlam taşıyıcı halatlar üretilmektedir (Gogotsi *et al.* 2001).

### **Sağlık sektöründe NP'ler**

Nanoteknolojinin gelişimi ile sağlık alanında hastalıkların erken teşhisi ve tedavisi yapılabilmektedir. Sağlık sektöründe ilaç taşınması, patojenlerin teşhisi, proteinlerin teşhisi, DNA yapısının araştırılması, doku mühendisliği, tümör tespiti ve MR kontrastının geliştirilmesi gibi uygulamalarda NP'ler kullanılmaktadır (Salata 2004). Basit manyetik NP'ler manyetik rezonans görüntülemenin kontrast artırma problemleri olarak işlev görebilmektedir. NP'ler floresan işaretleme ile multimodal görüntüleme işleminde, hücrelerde protein ve moleküllerin giriş çıkışları gibi hareketlerin takip edilmesinde de kullanılmaktadırlar (Cheon and Lee 2008).

NP kullanımı ile ilaçların hücre ve dokular ile etkileşebilir şekilde tasarlanabilmesi sağlanmıştır. Nanometre ölçeğinde ilaçlar ve NP'leri manipüle edilerek materyallerin temel özellikleri ve bioaktivitesini değiştirilebilmektedir. Örneğin ilaçların kanda kalma süresi,

çözünürlüğü, kontrollü salınımı ve spesifik hedefe dağılımı gibi özelliklerin geliştirilmesinde NP'lerden sıklıkla faydalanılmaktadır (Caruthers *et al.* 2007).

Ayrıca nano altın, ışığı çok iyi yansıtma özelliğinden dolayı kanser tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Pek çok kanser hücresinin dış katmanında bulunan reseptörlere Au NP'leri bağlanabilme özelliği göstermektedir. Bu özellikten yola çıkılarak kanserli hücrelere bağlanan Au NP'leri, mikroskop altında ışınlarıyla tam olarak kanserli hücrelerin veya dokuların yeri, konumu ve sınırlarının tespit edilebilmesini sağlamaktadır. Ayrıca altın nano çubuklarının kanser hücrelerine saplandıkları zaman hücreyi zayıflatabildiği ve yok edebildiği de Black *et al.* (2014) tarafından bildirilmiştir.

### **Kozmetik sektörde NP'ler**

NP'lerin kozmetik sektörde kullanılmasının başlıca sebepleri; UV ışınlarına karşı korumasının güçlü olması, derinin daha derinlerine nüfuz edebilmesi, etkilerini uzun süre koruyabilmeleridir. Büyük ölçekteki partiküllere göre nano boyuttaki partiküllerin kazandırdıkları renk, şeffaflık, çözünürlük ve kimyasal reaktivite gibi özellikler, NP'leri kozmetik sektörü için çekici kılmaktadır. Çeşitli kremlerde NP'lerin UV ışınlarını absorblama yeteneğinden faydalanılmaktadır. Güneş koruyucu ürünlerde, verimli UV filtre olarak görev yapabildiği belirlenmiş olan 20 nm boyutundaki TiO<sub>2</sub> ve ZnO, şampuan ve diş macunlarında ise antibakteriyal özelliğinden dolayı Ag NP'leri kullanılmaktadır. Özellikle son zamanlarda yapılan araştırmalar ile Au NP'lerin anti-enflamatuar ve antioksidan niteliklere sahip olduğu, doku yenilenmesini ve cildin elastisitesini yeniden kazanabilmesini sağlayabildiği, stres ve yaşlılık belirtilerini yok edebildiği de belirtilmektedir. Hatta bu gibi NP'ler sayesinde gelecekte botoks olarak bilinen işlemlere gerek kalmayabileceği de ifade edilmektedir (Baykara 2016).

Yapılmış olan araştırmalarda, tüm büyük kozmetik üreticilerinin çeşitli ürünlerini nanoteknolojik olarak ürettikleri ve çeşitli NP'leri kullandıkları görülmektedir. Kozmetik devi Estee Lauder, NP içeren bir dizi ürünle 2006 yılında Nano Market'e girmiş, Dünya'nın en büyük kozmetik şirketlerinden bir diğeri olan L'Oreal ise 17 milyar dolarlık gelirinin yaklaşık 600 milyon dolarını nano patentlere tahsis etmiştir ve düzinelere "nanozom parçacığının" kullanım patent hakkını elinde bulundurmaktadır (Baykara 2016).

### **Çevrede NP'ler**

Son yılların en büyük sorunu endüstriyel kirleticilerin hava ve suya karışmasıdır. Özellikle kirliliğin önüne geçebilmek için metal oksit nano-katalizörler ve TiO<sub>2</sub> NP'leri gibi fotokatalitik özelliklere sahip olan ve kendi kendini temizleyebilen materyaller

kullanılmaktadır. Ayrıca yapılan çeşitli çalışmalar ile farklı NP'lerin kullanıldığı hava ve suyun kalitesini ölçen hassas cihazlar da geliştirilmiştir (Horton *et al.* 2006). Çevresel kirleticilere karşı kullanılan NP'ler ile toprak ve yeraltı sularının temizlenmesi, hava kirliliğinin kontrol edilebilmesi, içme suyu ve atık suların arıtılması gibi uygulamalar da yapılmaktadır. İçme suyu ve atık su arıtımında en sık kullanılan nano malzemeler; demir, gümüş, manganez, magnezyum, alüminyum ve titanyumdur (Van Benschoten *et al.* 1994; Agrawal and Sahu 2006). İçme sularının dezenfeksiyonu için Ag NP'ler kullanılırken, arsenik ve ağır metallerin sudan giderilmesi için Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> NP'leri kullanılmaktadır (Prathna *et al.* 2018). Aynı şekilde su arıtımı uygulamasında nanomembranlar, karbon nanotüpleri, nano killer ve alumina fiberler gibi nano malzemelerden faydalanılmaktadır (Yakar 2018). İçme suyu arıtımında, flokülasyon sırasında TiO<sub>2</sub> NP'nin kullanılması ile *Clostridium perfringens* gibi kloro karşı dayanıklı patojen mikroorganizmaların giderimi de gerçekleştirilmektedir (Çalhan 2012). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ZnO nanomateryalinin içme suyu dezenfeksiyonunda kullanılabilceği, özellikle *E.coli* üzerinde dezanfektan olarak oldukça etkili olduğu da bildirilmiştir. Ancak ZnO NP'lerinin ağır metal olması nedeniyle canlılar üzerindeki etkisinin daha ayrıntılı bir şekilde araştırılması gerektiği de Erkurt vd (2018) tarafından belirtilmektedir.

İçinde bulunduğumuz yüzyılda küresel ısınmanın etkilerini artırması nedeniyle hava kirliliği de giderek önemli hale gelmiştir. Özellikle sanayi kuruluşlarından kaynaklı emisyonlar sağlık ve çevre için oldukça tehlikelidir. Bu emisyonların başlıca; karbon dioksit (CO<sub>2</sub>), nitrojen dioksit (NO<sub>2</sub>), metan (CH<sub>4</sub>), partiküler madde, kül, sülfat ve nitrat içeren bileşiklerdir. Günümüzde nanoteknolojik uygulamalar ile eski yöntemlerden (torba filtreler, siklon tutucu vb.) daha verimli uygulamalar geliştirilmiştir. TiO<sub>2</sub> nanopartikülleri kullanılarak üretilen statik filtreler, katalitik tutucular ve gözenek çapları nano boyutlarda olan membran filtreler de hava kirliliğini önlemede uygulanan yöntemler arasındadır (Çalhan 2012).

Ancak endüstriyel devrim olarak tanımlanan nanoteknolojik yöntemlerle üretilen ve bu kadar farklı sektörlerde kullanılan NP'lerin organizmalar üzerindeki etkilerinin de bilinmesi son derece önemlidir. Bu konuda yapılan çeşitli çalışmalarda onların sitotoksik, genotoksik ve mutajenik etkili oldukları/olabilecekleri gösterilmiştir. Örneğin; metal oksit NP'leri tıp, mühendislik ve malzeme bilimleri gibi çok değişik uygulama alanlarında kullanılmaktadır. Hem bu uygulamalar sonucu hem de antropojenik yollarla oluşan metal oksit NP'leri ve onlara ait ikincil ürünlerin potansiyel toksik etkileri Falugi *et al.* (2012)'a göre net değildir.

Ancak Madhav *et al.* (2017) CuO NP'nin muhtemel eko-toksik etkileri üzerine yaptığı çalışmada, bir tür sucul eklembacaklı olan *Artemia salina*'yı kullanmış ve akut olarak CuO NP'ye maruz kalan *A. salina*'nın bağırsaklarında NP'lerin biriktiğini gözlemiştir.

Bir diğer sucul organizma olan *Danio rerio* (zebra balığı) üzerinde de CuO, ZnO ve NiO NP'lerinin toksik etkileri araştırılmıştır. Elde edilen verilere göre, her üç NP'nin nükleik asit metabolizmasını etkilediği ve en toksik NP'nin CuO NP olduğu belirlenmiştir (Hou *et al.* 2018).

Yapılan bir başka çalışmada CuO NP'lerinin *Arbacia lixula* (Karadeniz deniz kestanesi) embriyoları üzerine embriyotoksik etkileri incelemiştir. Deniz suyuna ilave edilen CuO NP'lerin gelişimsel gecikmeye, morfolojik anormalliklere ve sinir sisteminde hasarlara yol açtığı tespit edilmiştir (Maisano *et al.* 2015).

Yine sucul bir organizma olan *Daphnia magna* (su piresi)'da TiO<sub>2</sub> NP ve mikro partikül formları ile TiO<sub>2</sub> NP'nin anataz ve rutil kristal formlarının toksik etkileri karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar TiO<sub>2</sub> NP'nin mikro partikül formdan, anataz kristal yapının da rutilden daha toksik olduğunu göstermiştir (Clément *et al.* 2013).

CuO NP'nin genotoksik etkileri *Drosophila melanogaster* (meyve sineği) üzerinde de araştırılmıştır. Artan NP dozuna bağlı olarak kanat benek testinde mutant klon sayısının arttığı, Comet testinde de DNA hasarında artış gerçekleştiği belirlenmiştir (Carmona *et al.* 2015).

*Arabidopsis thaliana* (fare kulağı teresi) üzerinde yapılan bir çalışmada Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (alüminyum oksit), SiO<sub>2</sub> (silisyum dioksit), ve ZnO NP'lerinin fitotoksik etkilerine bakılmıştır. Bu NP'lerden ZnO kök uzaması, tohum çimlenmesi ve yaprak sayısı gibi ölçütlere bakıldığı zaman diğer NP'lere göre daha toksik bulunmuştur (Lee *et al.* 2010). ZnO NP'nin farklı konsantrasyonlarına maruz bırakılan *Allium cepa* (soğan) kök ucu hücrelerinde de piknotik hücre, mikronükleus (MN) oluştuğu ve kromozomal aberasyonların meydana geldiği gözlenmiştir. Bu sonuçlar ZnO NP'nin sitotoksik ve genotoksik bir ajan olabileceğini göstermektedir (Kumari *et al.* 2011).

Yapılan bir diğer çalışmada, TiO<sub>2</sub> NP'nin *in vivo* akut toksisitesi fareler üzerinde araştırılmış, histopatolojik gözlemler neticesinde TiO<sub>2</sub> NP'lerin akciğer damar sisteminde trombozise, dalak içerisinde birikerek lezyonlara yol açtığı ve karaciğer hücrelerinde nekroza neden olduğu tespit edilmiştir (Chen *et al.* 2009).

İnsan kolon kanseri hücre hattı üzerinde yapılan çalışmalarda da NP'lerin toksik etkili olduğu, metal oksit NP'lerden TiO<sub>2</sub>, ZnO ve CuO'nun oksidatif strese bağlı olarak apoptoza ve DNA hasarına sebep olabileceği de Schneider *et al.* (2017) tarafından gösterilmiştir.

Bir başka araştırmada da ZnO, TiO<sub>2</sub>, SiO<sub>2</sub> ve Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> NP'lerinin insan akciğer fibroblast hücrelerinde mitokondriyal disfonksiyon, apoptoz ve morfolojik bozukluklara neden olduğu belirlenmiştir (Zhang *et al.* 2011).

## **Yaşlanma**

Son derece kompleks ve zincir reaksiyon serileri ile meydana gelen yaşlanmanın farklı tanımları bulunmaktadır. Yaşlanmayı örneğin; organizmanın biyolojik verimliliğini giderek yitirmesi, çevresine uyumda güçlük çekmesi ve direnç mekanizmalarında gerileme olarak tanımlayabiliriz. Ya da içsel fizyolojik bozulma nedeniyle bir organizmanın yaşa özgü uygunluk bileşenlerinde kalıcı olarak meydana gelen düşüş de yaşlanmadır. Ekzojen (çevresel) ya da endojen (içsel) faktörler, etkilerini kronik olarak, yavaş yavaş ve biriktirerek gösterirlerse süreç içinde yaşlanma meydana gelir. Yaşlanma için en kısa tanımlama ise “doğum ve ölüm arasındaki süreçtir” diyebiliriz. Bu süreçte, fiziki değişimlerden dolayı yaşamın başlangıcındaki enerjinin kaybı ve çevresel değişimlere adapte olmada çekilen güçlük söz konusudur. Gerontologlara göre de yaşlanma, her canlıda görülen ve o canlının tüm işlevlerinde azalmaya neden olan evrensel bir süreçtir. Rose *et al.* (2012)'a göre, bir organizmanın yaşamında belirli bir evreden sonra ölecek olma potansiyelindeki aşamalı artış yaşlanmadır. “Sağlıklı yetişkinleri zayıflatarak, fizyolojik sistemlerde rezervlerin azalmasına, hastalıklara ve ölüme karşı katlanarak artan savunmasız bir süreç” şeklindeki tanım da yaşlanma için yapılmıştır (Armbrecht 2001).

O halde “yaşlanma için tek bir etkene bağlı olarak değil çeşitli etkenlerin kompleks şekilde birbirini tetiklemesi ile gelişen reaksiyonlar serisidir” diyebiliriz. Bu nedenle gelişimin sondan bir önceki periyodu olan yaşlanmaya sebep olan/olabilecek ya da bu süreci hızlandırabilecek çeşitli teorilerden bahsedebiliriz. Bunlar serbest radikal, somatik mutasyon, antagonistik pleiotropi, immünolojik yaşlanma, proteinlerin değişikliğe uğraması ve telomer kısalması teorisi olarak tanımlanmaktadır.

### **Serbest radikal teori**

Reaktif oksijen türlerinin (ROT) neden olduğu ve oksidatif hasarın birikmesinden kaynaklanan yaşlanma teorisidir. Serbest radikal teorisi ilk kez Denham Harman tarafından 1950'lerde tarif edilmiştir. Bu teori hücrelerin oksidatif hasar sonucu yaşlandığını öne sürmektedir. Bu hasar, metabolik reaksiyonların sonucunda veya solunum gibi çeşitli hücresel

işlemlerin yan ürünleri olarak üretilen moleküler oksijenin kısmen azaltılmış metabolitleri olan ROT'dan kaynaklanmaktadır (Gladyshev 2014). ROT'un en önemli kaynakları elektron taşıma sistemleri (ETS), peroksizomal yağ asidi metobolizması, sitokrom P-450 reaksiyonları ve fagositik hücreleridir. ROT miktarı antioksidan savunma kapasitesini aşarsa, serbest radikal ve oksidatif strese karşı oldukça hassas biyomoleküllerden lipitler, proteinler ve nükleik asitler zarar görmeye başlar (Biesalski 2002; Fusco *et al.* 2007).

### **Somatik mutasyon teorisi**

En basit tanımı ile geri döndürülemez spontan mutasyonların somatik hücrelerde meydana gelmesi ve yaşa bağlı olarak birikmesidir. Biriken mutasyonlar hücresel işlevleri kısıtlayarak hücreyi öldürmektedir (Can ve Aslan 2014). DNA radyasyon, çeşitli kimyasal maddeler ve UV ışığı gibi eksojen kaynaklardan ve reaktif oksijen, serbest radikaller gibi endojen kaynaklı ajanlardan hasar görmektedir. DNA'da meydana gelebilecek hasarlara karşı farklı onarım sistemlerinin mevcut olmasına rağmen mutasyonların birikmesi ile hücrede yaşlanma meydana gelmektedir. İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda yaş ile birlikte kromozomal aberasyonların arttığı belirlenmiştir. Ono *et al.* (2002)'a göre, yaşlanmanın mutasyon teorisinin temel dayanağı, mutasyonların birikerek hücreler ve sistemler için toksik etki oluşturmasıdır.

### **Antagonistik pleiotropi teorisi**

Bu teori, yaşlanmanın evrimine dair geliştirilen evrimsel teorilerden birisi olup ünlü evrimsel biyolog George Williams tarafından 1957 yılında ortaya atılmıştır. Pleion yunanca daha çok, daha fazla anlamına gelmektedir. Temel olarak, bireyin yaşamı boyunca belirli dönemlerde hem yararlı hem de zararlı etkileri barındıran genleri ifade etmektedir. Daha spesifik olarak teori, yaşam döngüsünün erken dönemlerinde ve/veya üreme çağında adaptasyonu sağlayan genlerin hayatın ilerleyen dönemlerinde zararlı etkilere sebep olabileceğini ön görmektedir. Daha farklı bir ifade ile hücresel hasar ve organizmanın yaşlanması çoklu fenotipik etkilere sahip genlerden yani pleiotropik etkili genlerden kaynaklanmaktadır. Örneğin testosteron hormonu erkek eşeyde sekonder eşey karakterlerinin gelişimini ve üreme başarısını sağlamaktadır. Ancak yaşam döngüsünün ilerleyen sürecinde olgunluk ve yaşlılık dönemlerinde bağışıklık sisteminin zayıflamasına ve prostat kanserine zemin de hazırlamaktadır. Yani bu hormon yaşamın erken dönemlerinde üreme olasılıklarını yükseltirken yaşamın ilerleyen dönemlerinde hücreye zarar vermeye başlar/başlayabilir (Sozou and Seymour 2004; Ungewitter and Scrabble 2009).

## **İmmünolojik yaşlanma teori**

Bu teoriye göre, oldukça karmaşık bir süreç dizisi olan yaşlanma büyük ölçüde bağışıklık sistemi tarafından kontrol edilmektedir. İnsanlar yaşlandıkça, gerek bağışıklık sisteminde ve gerekse tüm fizyolojik işlevlerde bir dizi değişiklik meydana gelmektedir. Sonuç olarak bağışıklık fonksiyonu yaşla birlikte azalmaktadır. Çeşitli çalışmalarda “bağışıklık sistemi işlevindeki değişikliklerin yaşlanma sürecinin bir belirtisi olabileceği” belirtilirken “yaşlanma belirtilerinden kronik hastalıkların bağışıklık sistemindeki değişikliklerden kaynaklanabileceği” ifade edilmiştir. Programlanmış genetik bilgi doğrultusunda ergenlik çağındaki bağışıklık sistemi ileri yaşlarda kademeli olarak zayıflamaya başladığı için bulaşıcı hastalıklara karşı daha savunmasız hale gelmektedir. Birey yaşlandıkça antikolar yeni hastalıklara karşı etkinliklerini kaybeder ve daha az etkin olduklarından dolayı hücrel stres ve ölüm meydana gelir. Jin (2010)’e göre immün sistemdeki gerileme iltihaplanma, kardiovasküler hastalıklar, alzheimer hastalığı ve kanser ile bağlantılıdır.

## **Proteinlerin değişikliğe uğraması**

Proteinlerin yapısında meydana gelen değişiklikler onların etkinliğini değiştirebileceği gibi dokularda çökmesine ve birikmesine neden olabilir. Bu türlü bozulmalar enzimlerde de görülebilir ve enzimlerin metabolik reaksiyonlardaki işlevinde değişiklikler meydana gelir (Nalbant 2006). Protein değişikliklerinin artması hücrelerde yaşlanmayı hızlandırırken proteinlerin yapısında herhangi bir değişikliğin olmaması Rattan (2006)’a göre örneğin mantarlarda yaşlanmayı yavaşlatabilir ve yaşam süresini uzatabilir. Proteinlerin değişikliğe veya hasara uğramasının sebepleri reaktif oksijen türleri, reaktif azot türleri, yapılan hatalı sentezler, deaminasyon, glikasyon (glikoz ve fruktoz gibi bir şekerin bir proteine veya lipide kovalent olarak bağlanması) ve reaktif metabolitler ile etkileşimlerdir (Başbüyük 2017).

## **Telomer kısalması teorisi**

Telomer, kromozomların terminal kısmında bulunan özelleşmiş DNA tekrar dizilerinden oluşan ve kromozomal stabiliteden sorumlu bir yapıdır. Kromozomun bu kısmı özel konsensüs dizilerinden (aynı ya da farklı organizmalarda aynı ya da farklı olan guanince zengin diziler) meydana gelmektedir. Telomerin işlevi DNA’daki tek zincirli uçları korumak, kromozomları yeni düzenlemelerden korumak ve kırık kromozom uçlarının yapışmasını engellemektir. Telomer uzunluğunun hücrelerin yaşını gösterdiği fikri ilk defa 1960’lı yıllarda Leonard Hayflick adlı araştırmacı tarafından açıklanmıştır. Hayflick’e göre, biyolojik yaşlanma telomer ile ilişkilidir. Her hücre bölünmesi sonrasında somatik hücrelerde telomer

kısalır ve belli bir sınırın altına düştüğünde hücre daha fazla bölünemez. Bu teoriye göre, her bölünme sonrası telomerin bir miktar kısalması yaşanmaya neden olmaktadır. Telomer uzunluğu hücreden hücreye farklılık gösterir ve telomerin yenilenebilmesinde telomeraz enziminin aktivitesi çok önemlidir. Kansere hücrelerinde, germ hücrelerinde, embriyonik hücrelerde ve kök hücrelerde telomeraz enzim aktivitesi saptanmıştır ve telomerler daha uzundur. Somatik hücrelerde ise telomeraz transkripsiyonu baskılanır ve belli bir bölünme sayısından sonra telomer yenilenemediği için hücre bölünemez. Bilim adamlarına göre, telomeri kısa olan kişilerin yaşam süresi de kısa olmaktadır. Alzheimer, vasküler demans (düşünme becerilerinde değişiklik), ateroskleroz (arter duvarında kalınlaşma ve sarımsı renkli içi lipit dolu olan plak şeklinde yapılar ile lümeninde daralma) gibi yaşlılıkla ilişkili hastalıkların bu teori ile bağlantısı gösterilmiştir (Yıldız vd 2009).

İster doğal yollarla ya da antropojenik olarak oluşsunlar ister sentetik olarak elde edilsinler tüm NP'lerin çevrede birikebilme potansiyelinde olduğu yapılan çeşitli çalışmalarla belirlenmiştir. Üstelik bu birikimin dışında toprak, su ve hava yoluyla NP'ler daha uzak mesafelere taşınmakta ve tüm geçiş güzergahı boyunca farklı habitatlardaki organizmalar tarafından değme, soluma ya da besin zinciri yoluyla alınmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalar NP'lerin sadece ekosistemde değil canlı sistemlerde de farklı hücre, doku ve organlarda birikebildiklerini göstermiştir. Bu birikime bağlı olarak NP'ler, farklı mekanizmalarla organizmaların ömür uzunluğunu etkileyen/kısaltabilen gerontolojik bir ajan olabilir mi? Sunulan bu çalışmada üç ayrı sentetik NP'nin (TiO<sub>2</sub>, CuO ve ZnO NP) ömür uzunluğu üzerine etkileri *Drosophila melanogaster*'in Oregon-R yabanıl soyu ile *vestigial* mutant soyunun erkek ve dişi popülasyonlarında karşılaştırmalı olarak belirlenmiştir.

## KURAMSAL TEMELLER

Brown *et al.* (2001), nanopartiküllerin (NP) enflamatuvar etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, 64, 202 ve 535 nm boyutlarındaki ultra ince polisterin NP'lerini kullanmıştır. Ratların akciğerlerine aşılana 64 nm boyutundaki partiküller, 202 ve 535 nm partiküllere göre ratların akciğerinde nötrofil hücrelerinin sayısını ve laktat dehidrogenaz enzim miktarını artırmıştır. Ayrıca aynı çalışmada ultra ince partiküllerin insan adenokarsinomik alveolar bazal epitel hücreleri olarak tanımlanan A549 epitel hücrelerinde IL-8 gen ekspresyonunda artışa sebep olduğu da gözlenmiştir. Bunun sebebi olarak da ultra ince partiküllerin sahip oldukları geniş yüzey alanı ile akciğerlerde iltihaplanmayı ve pro-enflamatuvar etkiyi tetiklemesi gösterilmiştir.

Rahman *et al.* (2002) tarafından yapılan bir çalışmada, Syrian Hamster embriyo (SHE) fibroblastları kullanılarak TiO<sub>2</sub> ultra ince partiküllerinin olası toksik etkileri araştırılmış ve ultra ince TiO<sub>2</sub> partiküllerin 0.5-5 µg/cm<sup>2</sup> konsantrasyon aralığında doz artışına paralel olarak MN frekansını artırdığı belirlenmiştir. Ayrıca ultra ince TiO<sub>2</sub>'nin kinetokor boyama tekniği kullanarak kromozomlarda yapısal hatalara sebep olduğu da bu çalışmada tespit edilmiştir.

Kozmetik sektöründe kullanılan NP'lerin insan derisinde oluşturabileceği olası alerjik reaksiyonların araştırıldığı bir çalışmada, NP'lerin bir çeşidi olan tek duvarlı karbon nanotüpü (single-walled carbon nanotube: SWCNT) *in vitro* olarak epidermal keratinosit hücre kültüründe kullanılmıştır. Bu NP'ler epidermisi (üst deri) oluşturan keratinositlerde serbest radikallerin oluşumunu indükleyerek oksidatif stresi artırmış ve hücre canlılığının kaybına neden olmuştur (Shvedova *et al.* 2003).

Yine tek duvarlı karbon nanotüplerinin kullanıldığı bir çalışmada, farelerde pulmoner toksisite araştırılmıştır. Bu amaçla farelere 0,1 ve 0,5 mg karbon nanotüpleri intratrakeal olarak aşılanmış ve akciğerlerde histopatolojik çalışma yapılabilmesi için de aşılama 7 gün ve 90 gün sonra ötenazi uygulanmıştır. Yapılan uygulamalar sonucunda 7. gün ötenazi uygulanan gruplarda interstisyel enflamasyonun indüklendiği, karbon nanotüp NP'lerinin doz artışına bağlı olarak kanserli olmayan doku iltihabı olarak tanımlanan epitelioid granülomları meydana getirdiği gözlenmiştir. Oluşan bu lezyonlar, 90 gün sonra ötenazi uygulanan gruplarda da görülmüştür. İlaveten farelerin akciğerlerinde alveoler septaya (alveoler boşluklarda oluşan yaygın kanama) uzanan peribronşiyal enflamasyon ile nekrozların oluştuğu da Lam *et al.* (2004) tarafından bildirilmiştir.

Mangan demir oksit ( $MnFe_2O_4$ ) nano tozunun santral sinir sisteminde birikerek Parkinson hastalığına yol açtığı ve santral sinir sisteminde ROT ile dopamin tüketimini artırdığı bildirilmiştir (Olanow 2004).

İnsan A549 epitel hücrelerinde 20 nm boyutundaki seryum oksit ( $CeO_2$ ) NP'lerinin toksik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada,  $CeO_2$ 'nin doz-süre etkileşimine bağlı olarak hücre canlılığını azalttığı, glutasyon ve  $\alpha$ -tokoferol seviyelerinde azalmaya neden olarak oksidatif stres meydana getirdiği ve hücre membranına zarar veren malondialdehit (MDA) ile LDH seviyelerinde de artışa sebep olduğu bildirilmiştir (Lin *et al.* 2006).

Bakır NP'lerin *in vivo* akut toksisitesinin araştırıldığı bir çalışmada, farelere farklı konsantrasyonlarda oral yolla verilen nano boyuttaki Cu NP'nin mikro boyuttaki partiküllere göre böbrek, karaciğer ve dalakta çok daha fazla hasara neden olduğu Chen *et al.* (2006) tarafından yapılan histopatolojik testler ile belirlenmiştir.

İnsan fibroblastlarında yapılan bir araştırmada, kobalt-krom (CoCr) alaşımının nano boyuttaki formunun, mikro boyutta olanlara göre daha sitotoksik olduğu belirlenmiştir. Ayrıca kromozomal aberasyonlara ve DNA hasarına sebep olduğu da ifade edilmiştir. CoCr partiküllerinin iki farklı boyutu (29.5 nm ve 2.9  $\mu m$ ) ile yapılan bir başka çalışmada, Comet genotoksisite testi kullanılmış ve uygulanan her iki partikül boyutunun da güçlü genotoksisiteye sahip olduğu, aynı zamanda bu NP'nin MN oluşumunu indüklediği de tespit edilmiştir (Papageorgiou *et al.* 2007).

Farklı boyutlardaki kobalt ferrit (CoFe) ile yapılan başka bir çalışmada, bu NP'nin farklı konsantrasyonlarının olası sitotoksitesi insan periferik lenfositlerinde araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlarda 10  $\mu m$  ve 120  $\mu m$  boyutlardaki CoFe NP'sinin herhangi bir sitotoksik etkisi gözlenmezken, 6 nm'lik materyal kullanımında sitotoksite gözlenmiştir. Ayrıca 10  $\mu m$  ve 6 nm'lik boyuttaki kobalt ferrit NP'sinin MN frekansında artışa sebep olduğu da Colognato *et al.* (2007) tarafından bildirilmiştir.

Lin and Xing (2007) tarafından mısır, salatalık gibi bitkiler üzerinde test edilen ZnO NP'lerinin tohum oluşumunu ve kök gelişimini belirli oranda inhibe ettiği saptanmıştır.

TiO<sub>2</sub> NP'leri insan periferik lenfositlerinde kardeş kromatit değişimini ve MN oluşumunu uyararak genotoksik etkili bulunmuştur. Bu etkinin doz artışına bağlı olarak arttığı ve ayrıca oksidatif stresin de uyarıldığı Türkez and Geyikoğlu (2007) tarafından bildirilmiştir.

TiO<sub>2</sub> NP'lerine *in vitro* olarak maruz kalan gökkuşuğu alabalıklarının (*Oncorhynchus mykiss*) beyinlerinde herhangi bir hasar oluşmamasına rağmen, solungaçlarında oksidatif stres kaynaklı hücre hasarları tespit edilmiştir (Federici *et al.* 2007).

TiO<sub>2</sub> ve Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (demir oksit) NP'lerinin insan akciğer fibroblastları (IMR-90) ve bronşiyal epitelyal hücreleri (BEAS-2B) üzerine etkisi Comet test yöntemi ile araştırılmış, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> NP'si DNA hasarına neden olurken TiO<sub>2</sub> NP'sinin böyle bir hasara sebep olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca her iki NP'de ROT üretimine neden olmuştur (Bhattacharya *et al.* 2009).

TiO<sub>2</sub> NP'nin farelerde *in vivo* akut toksisitesinin araştırıldığı bir başka çalışmada, histopatolojik gözlemler neticesinde bu partiküllerin dalak içerisine yerleşerek dalak lezyonlarına, akciğer damar sisteminde trombozise, karaciğer hücrelerinde nekroz, apoptoz ve fibrozise neden olduğu tespit edilmiştir (Chen *et al.* 2009).

80 nm boyutundaki Cu NP'lerine 48 saat boyunca maruz kalan *D. rerio*'da doza bağlı olarak solungaç epitel hücreleri ile birincil ve ikincil filamentlerinde ödem gibi patolojik olgular gözlenmiştir (Griffitt *et al.* 2009).

Zebra balığı embriyolarında ZnO NP'lerinin uygulanan konsantrasyona bağlı olarak perikardiyal ödeme ve yumurtadan çıkma oranlarında önemli derecede azalmaya sebep olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, ZnO NP'lerine maruz bırakılan zebra balığı embriyolarında hücre içi reaktif oksijen türlerinin oluşması nedeniyle meydana gelen oksidatif stres kaynaklı toksik etkiler de Zhu *et al.* (2009) tarafından belirlenmiştir.

Yine TiO<sub>2</sub> NP'leri kullanılarak yapılan farklı bir çalışmada, farelere *in vivo* uygulanan bu NP'nin oksidatif stres ve enflamasyona sebep olduğu, ayrıca yapılan Comet ve MN testi ile de DNA'da delesyonların oluştuğu belirlenmiştir (Trouiller *et al.* 2009).

Yapılan toksikolojik çalışmalar neticesinde nano boyuttaki materyallerin mikrometre boyutundaki materyallere göre insan sağlığı üzerinde daha fazla toksik olduğu tespit edilmiştir. Fakat her farklı kimyasal kompozisyon ve her NP için bu bilgi geçerli değildir. Örneğin; Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, TiO<sub>2</sub> ve CuO nano ve mikrometre parçacıklarının toksik etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, bu partiküller A549 insan hücre hattında, hücre ölümü, mitokondriyal hasar, DNA hasarı ve oksidatif DNA lezyonlarının oluşumuna sebep olmuştur. Ancak örneğin CuO NP'leri mikrometre boyutundaki CuO'ya göre çok daha toksik etki gösterirken mikrometre boyutundaki TiO<sub>2</sub>, TiO<sub>2</sub> NP'lere göre daha fazla DNA hasarı meydana getirmiştir (Karlsson *et al.* 2009).

NP formunda olan Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, SiO<sub>2</sub>, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ve ZnO metalleriyle yapılan başka bir çalışmada, *A. thaliana* bitkisi üzerine bu metaller üç farklı dozda (400, 2000, 4000 mg/dm<sup>3</sup>) uygulanmıştır. Yapılan uygulamalar sonucunda bitkilerde bu NP'lerden yaprak sayısı, tohum çimlenmesi ve kök uzaması üzerine en toksik etkiyi ZnO NP'lerinin oluşturduğu belirlenmiştir. En düşük toksisite ise Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> NP'lerde gözlenirken, daha küçük boyutta olan

ZnO NP'nin oluşturduğu tahribatın çok daha ciddi düzeyde olduğu saptanmıştır (Lee *et al.* 2010)

TiO<sub>2</sub> NP'lerinin bitkiler tarafından alınımına bağlı olarak meydana gelebilecek toksik etkilerin araştırıldığı bir diğer çalışmada, *Triticum aestivum* (buğday), *Brassica napus* (kanola) ve *A. thaliana* bitkileri üzerinde bu NP'nin etkisi tohum çimlenmesi, kök uzaması, kuru ağırlığı ve su tüketimi gibi faktörlere göre değerlendirilmiştir. TiO<sub>2</sub> NP'sinin kök uzaması ve tohumun çimlenmesi bakımından önemli bir etkisinin olmadığı görülmüştür (Larue *et al.* 2011).

*A. cepa*'da ZnO NP'lerin etkisini araştıran Ghodake *et al.* (2011), kök gelişiminin engellediğini gözlemiştir. Boyutları 50 ile 100 nm arasında değişen bu NP, 5 ile 20 µg/cm<sup>3</sup> arasında artan dozlarda bitkiye uygulanmış ve hem hücresel hem de kromozomal seviyede hasara neden olmuştur.

Comet testi ile 40-1000 mg/kg'lık doz aralığında TiO<sub>2</sub> (33 nm) NP'nin farelerin karaciğer ve kemik dokularında genotoksik etkili olduğu gözlenmiştir (Sycheva *et al.* 2011).

Yapılan bir başka çalışmada, Ag NP'nin *D. melanogaster* üzerinde akut ve kronik toksisitesi araştırılmıştır. Akut toksisite testinde 10 mg/L<sup>-1</sup> ile 100 mg/L<sup>-1</sup> arasında değişen konsantrasyonlarda *Drosophila* besi ortamına eklenen gümüş NP, 20 mg/L<sup>-1</sup> ve üstü uygulamalarda %50 bireyin pupa evresini ve gelişim döngülerini tamamlayamamasına sebep olmuştur. Kronik toksisite testinde ise dişilerde yumurta verimi ve vücut pigmentasyonunda azalma gözlenmiştir (Panacek *et al.* 2011).

Kültüre alınmış A549 hücrelerinde 10-100 mg/mL konsantrasyon aralığında CuO NP'lerinin (10 nm) toksik olduğu belirlenmiştir. Geçirimli elektron mikroskobu (TEM) analizi ile CuO NP'lerin bu hücrelerde lizozom, mitokondri ve nükleus içerisinde bulunduğu gözlenmiştir. CuO NP'leri endositoz sonucu mitokondri depolarizasyonuna, DNA hasarına ve ROT artışına bağlı olarak p38 ve p53 genlerinin aktivitesinde artışa sebep olmuştur (Wang *et al.* 2012).

30 ve 40 nm boyutundaki CuO NP'leri ile fare nöroblastoma hücre kültüründe (neuro-2A) yapılan çalışmada da bu NP'lerin DNA fragmentasyonunda, MN frekansında ve mitokondri aktivitesinde artışa neden olduğu Perreault *et al.* (2012) tarafından tespit edilmiştir.

CuO, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, TiO<sub>2</sub>, Ag gibi çeşitli metal oksit nanopartikülleri ile fare periferik eritrosit hücrelerinde yapılan farklı bir çalışmada ise, kullanılan tüm NP'lerin MN frekansında ve DNA hasarında artışa sebep olduğu gözlenmiştir (Song *et al.* 2011).

Yine ZnO ve TiO<sub>2</sub> NP'lerinin genotoksik etkisine *A. cepa* hücrelerinde Comet testi ile bakılmıştır. İki farklı boyuttaki çinko oksit ve titanyum dioksit NP'leri konsantrasyon artışına bağlı olarak genotoksik etkili bulunmuştur (Kaya *et al.* 2012).

ZnO ve TiO<sub>2</sub> NP'lerinin kullanıldığı diğer bir çalışmada bu NP'lerin ekotoksik etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonucu *Pseudokirchneriella subcapitata* (yeşil alg) türü üzerinde ZnO NP'nin membran kararsızlığına sebep olduğu ve alg büyümesinin NP'lerin doz miktarındaki artış ile inhibe edildiği ve toksisiteye serbest Zn<sup>2+</sup> iyonunun neden olduğu ifade edilmiştir (Lee and An 2013).

TiO<sub>2</sub> NP'sinin karaciğer dokusu üzerine etkilerini histolojik yönden araştırmak amacıyla Wistar albino türü sıçanlar, 24 ve 48 saat boyunca 63 mg, 126 mg ve 252 mg dozlarda TiO<sub>2</sub>-nanopartiküllerine maruz bırakılmışlardır. Sonuçta karaciğer hepatositlerinde hidropik dejenerasyon (akut hücre şişliği), bulanıklık, yağ dejenerasyonu, kronik enflamatuar, hücre infiltrasyonu ve merkezi damarlarda tıkanıklık gözlenmiştir (Saud Alarifi *et al.* 2013).

Liu *et al.* (2014) CuO, ZnO ve TiO<sub>2</sub> NP'lerin *D. magna* ve *D. rerio*'nın erken gelişim dönemi üzerine etkisini araştırmıştır. Çalışmada küçük çaplı partiküllerin daha yüksek toksisiteye neden olduğu, zebra balığının koryondan çıkışını geciktirdiği belirtilmiştir. NP'lerin zebra balığı larvalarında glutatyon içeriğini düşürdüğü, süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitesini inhibe ettiği de rapor edilmiştir.

Hong *et al.* (2014) tarafından gebe sıçanlara ZnO NP'ler (20 nm) 0 (kontrol), 100, 200 ve 400 mg/kg/gün olmak üzere üç farklı dozda 15 gün boyunca oral yolla uygulanmış ve kontrol grubu farelere göre tüm uygulama gruplarında embriyonik gelişimde bozulma, korpus luteum ve plasenta miktarında azalma ile fetal ölümler gözlenmiştir.

Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, CuO ve Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> NP'leri kullanılarak Ames, MN ve Comet testinin uygulandığı bir diğer araştırmada, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ve Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> NP'lerinde sitotoksik ve genotoksik etki gözlenmezken, CuO NP'lerinin MN frekansını ve DNA hasarını artırdığı rapor edilmiştir (Sadiq *et al.* 2015).

Tarantini *et al.* (2015) amorf SiO<sub>2</sub> NP'leri, ratlara üç gün boyunca oral yolla 5, 10, 20 mg/kg'lık dozlarda vererek kan, femur, sarı kemik iliği, karaciğer, dalak, böbrek, onikiparmak bağırsağı ve kolonda DNA hasarını, sarı kemik iliği ve kolon hücrelerinde ise kromozom hasarını incelemiştir. Elde edilen verilere göre, genotoksisitede artış gerçekleşmiştir

Battal *et al.* (2015)'in yaptığı çalışmada, *in vitro* insan periferik lenfositlerinde 20 ve 50 nm boyutundaki SiO<sub>2</sub> NP'lerinin genotoksik potansiyeli KKD (kardeş kromatid değişimi), MN ve Comet testi ile incelenmiştir. Bu çalışmada genotoksik, mutajenik ve sitotoksik etkinin

partikül boyutuna bağlı olarak değiştiği belirlenmiştir. Ayrıca mitotik indeks ve nükleer bölünme indeksinde (NBİ) de önemli bir düşüş gözlenmiştir.

Yine bir çalışmada *D.melanogaster* üzerine CuO NP'nin genotoksitesini araştırılmıştır. Bu çalışmada, CuO NP'nin ve bakır sülfat (CuSO<sub>4</sub>) iyonik formunun genotoksitesini değerlendirmek için SMART (somatik mutasyon ve rekombinasyon testi), Comet ve lipid peroksidasyon test yöntemleri kullanılmıştır. *Drosophila* larvalarının hemositleri üzerinde yapılan Comet testinde doza bağlı olarak CuO ve CuSO<sub>4</sub> NP'nin DNA hasarına sebep olduğu belirlenmiştir. Ergin bireylerin kanatlarındaki artan nokta mutasyonların frekansının CuO NP'sinde CuSO<sub>4</sub>'e kıyasla daha fazla olduğu, bu sonuçtan yola çıkılarak CuO NP'nin daha genotoksik olduğu bildirilmiştir. Ayrıca meydana gelen genotoksik etkinin oksidatif stres kaynaklı olduğu da Carmona *et al.* (2015) tarafından ifade edilmiştir.

Adam *et al.* (2015), *D. magna*'da glikojen, lipid ve protein konsantrasyonu ile bazı genlerin ekspresyonları üzerine CuO ve ZnO NP'lerinin etkisini araştırmışlardır. 96 saat boyunca *D. magna* CuO ve ZnO NP'nin %10'luk immobilize konsantrasyonuna maruz bırakılmıştır. CuO NP'si uygulanan *D. magna*'da glikojen, lipid ve protein konsantrasyonunun azaldığı ancak elde edilen mikroarray sonuçlarına göre genlerin transkripsiyonunda önemli değişimler olmadığı bildirilmiştir.

Çok fazla kullanım alanına sahip olan ZnO NP'lerin oksidatif stres kaynaklı genotoksik ve sitotoksik etkilerini araştırmak için MRC5 insan fibroblastları ve *D.melanogaster* kullanılmıştır. MRC5 hücrelerinde ROT oluşumu ve DNA hasarı belirlenmiştir. *In vivo* olarak *D. melanogaster*'e besiyerinde verilen ZnO NP'ler, F<sub>1</sub> neslinde bireylerin canlılığında önemli bir azalmaya neden olurken bu durumun ROT uyarımı ile yakından ilişkili olduğunu Ng *et al.* (2017) tarafından gösterilmiştir.

Çalışmalarda sık kullanılan NP'ler arasında yer alan SiO<sub>2</sub> NP'lerinin (20-55 nm) *D.melanogaster*'in 3. evre larvaları üzerine olası toksik etkilerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada 0,1, 1, 5 ve 10 mg/mL konsantrasyonlarda 24, 48, 96 ve 120 saat boyunca SiO<sub>2</sub> NP'leri uygulamıştır. Çalışma sonucunda larvalara uygulanan SiO<sub>2</sub> NP'lerinin mortaliteyi tüm konsantrasyonlarda kontrole göre artırdığı, pupa ve ergin birey oluşumunu ise azalttığı belirlenmiştir. Meyve sineklerinde larval mortalitenin artarak pupa ve ergin gelişim oranının kontrole göre azalmasının artan SiO<sub>2</sub> NP dozuyla birlikte üretimi artan serbest radikallerden kaynaklandığı rapor edilmiştir (Ersöz ve Altun Çolak, 2018).

*D.melanogaster* üzerinde TiO<sub>2</sub> NP'lerinin genotoksik ve sitotoksik etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada, 8, 40, 80 ve 800 µg/mL uygulamalarında yapılan göz benek

SMART analizinde 8 µg/mL’de benek sayısında artış gözlenmiş, ancak Comet testinde nöroblast hücrelerinde herhangi bir DNA hasarı olmadığı belirlenmiştir (Sario *et al.* 2018).



## MATERYAL VE METOT

### Materyal

#### Kullanılan model organizma

Model organizmalar, diğler canlılar ve insanlar hakkında bilgi toplamak, çeşitli doğal veya sentetik maddelerin etkilerini gözlemlemek için laboratuvar ortamında kontrollü deney şartlarına elverişli canlılar olarak tanımlanmaktadır. Genellikle laboratuvar şartlarında bakımı, üretimi kolay, beslenmeleri ucuz ve yavru birey sayısı fazla olan, deneysel sonuçların doğrudan gözlenebildiği türlerden seçilirler. Bu organizmalarla yapılan deneylerin *in vivo* kısa süreli ve tekerrürlü olması sonuçların güvenilirliği bakımından tercih edilmelerinin en önemli sebepleri arasındadır.

Model organizmalar genetik model organizmalar, deneysel model organizmalar ve genomik model organizmalar olmak üzere üç kısma ayrılırlar (Hughes 1995).

Genetik model organizmalar, diğler canlılara göre genetik analiz sonuçlarının kolaylıkla gözlenebildiği ve genetik manüplasyonların yapılabilirdiği canlılardır. Bunlar özellikle kısa zamanda yeni nesiller ve çok sayıda yavru meydana getirdikleri için tercih edilirler. Bu özelliklerinden dolayı yavru nesiller takip edilerek peş peşe çaprazlamalar yapılabilir. Ayrıca detaylı gen haritaları bilindiğinden, mutant bireyler elde edilebilir. Laboratuvarlarda *Caenorhabditis elegans* (yuvarlak solucanlar) ve *D. melanogaster*, genom dizisi tamamen aydınlatılmış olan *Saccharomyces cerevisiae* (bira mayası) gibi farklı *in vivo* model organizmalarla çalışmalar yapılmaktadır (Dujon *et al.* 2004; Lodish and Zipursky 2001; Uysal vd 2008; Demir 2016).

*Gallus gallus domesticus* (tavuk) ve *Xenopus laevis* (afrika pençeli kurbağası) gibi deneysel model organizmalar kolaylıkla incelenebilecek ve manipüle edilebilecek sağlam embriyolar üretebilmektedirler. Bu türler genellikle gelişim biyolojisinde yaygın olarak kullanılan model organizmalardır (Spitsbergen and Kent 2003).

Genomik model organizmalar, son yıllarda insan üzerinde çalışılması mümkün olmayan deneylerde kullanılmaktadırlar. *D. reiro* ve *Fugu rubripes* (balon balığı) gibi bazı sucul canlılar bu gruba özgü model organizmalardır. Bu organizmalar; yeni nesillerinin kısa zamanda elde edilmesi, genom diziliminin kısılalığı gibi nedenlerden dolayı transgenik çalışmalarda, hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılmaktadırlar. Özellikle *F. rubripes*,

genomlarının küçük olması nedeniyle omurgalı genom araştırmalarında ve gelişim biyolojisi çalışmaları için tercih edilmektedirler (Kutluyer ve Aksakal 2013).

Bu çalışmada genetik model organizma olarak kullanılan *D. melanogaster*; laboratuvar şartlarında yetiştirilmelerinin ucuz olması, kısa hayat çevrimleri, yüksek yavru verimi, farklı türlerinin ve çeşitli mutant ırklarının bulunması, oluşabilecek çeşitli varyasyonların ve fizyolojik değişimlerin morfolojik olarak kolaylıkla gözlenebilmesi, ayrıca kromozom haritalarının çıkarılmış olmasından dolayı uzun yıllardır farklı deneysel çalışmalarda tercih edilmektedir (Kızılet ve Uysal 2012). Yaşam süresi yaklaşık 40-60 gün olan *D.melanogaster*, holometabol bir canlı olarak deri değişiminin tüm evrelerinde model organizma olarak kullanılabilir. Ayrıca *D. melanogaster*'in ömür uzunluğunun kısa olması kronik çalışmalara imkân vermekte, hayatta kalma, dayanıklılık, üreme kapasitesi ve gelişim gibi süreçler de bir sonraki nesilde gözlemlenebilmektedir (Ong *et al.* 2015). Örneğin, üçüncü evre (instar) larvalar toksinlere maruz bırakılarak, embriyonik gelişim sürecinde hücre göçü, nöron gelişimi ve organogenez gibi fizyolojik ve davranışsal değişiklikler incelenebilmektedir. Ayrıca, toksinlerin imaginal disklerdeki etkileri, geç larval dönem ve pupa aşaması boyunca replikasyon ve morfoloji üzerindeki olumsuz etkileri larvadan ergin bireye kadar incelenebilmektedir (Stocker and Gallant 2008; Pandey and Nichols 2011). Ergin *Drosophila*'nın genomu insanlar ile yüksek oranda benzerlik gösterdiği için toksikolojik çalışmalarda oldukça elverişli kabul edilmektedir. Bu nedenle deney sonuçlarının doğruluğunun kontrol edildiği Avrupa Doğrulama Merkezi tarafından *D.melanogaster* nanomalzeme toksisitesini incelemek için ideal model organizma olarak bildirilmiştir (Ahamed *et al.* 2010). Ayrıca nanotoksikolojik çalışmalar omurgalı hayvanlarda omurgasızlara göre daha pahalı olduğu için ve uygulama zorlukları ile etik kurallar gibi problemlerden dolayı sınırlıdır. Nanopartiküller, *Drosophila*'da bünyeye tıpkı insanlarda olduğu gibi deri (değme), solunum ve oral (beslenme) yollar ile girmektedir (Richter *et al.* 2018). Dolayısıyla *D.melanogaster*, nano malzemeler ile ilgili toksikolojik testlerde en doğru model organizma olarak kullanılabilir.

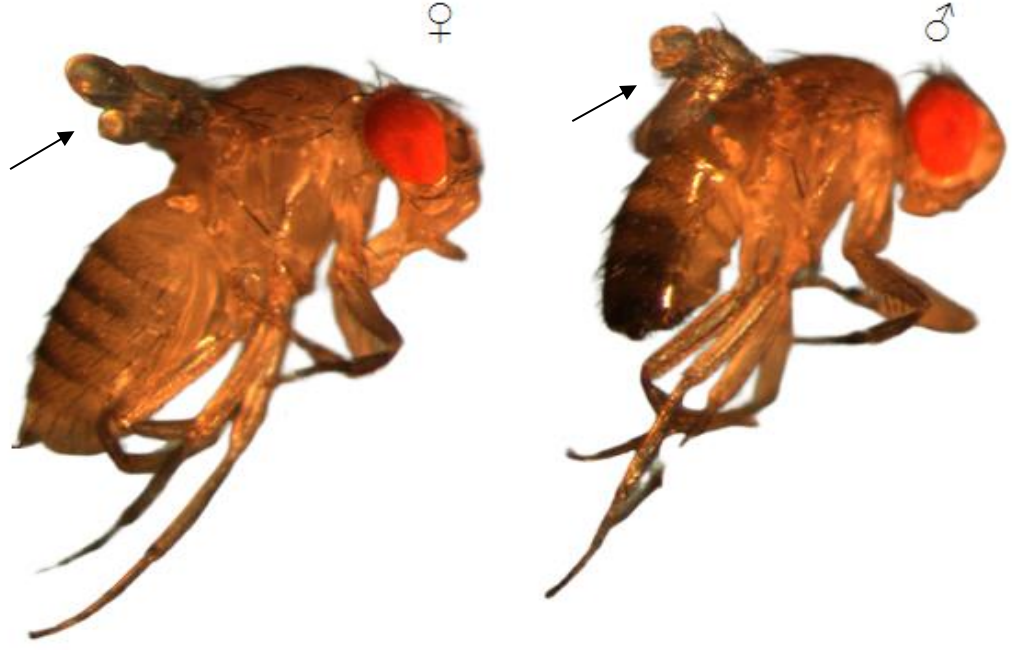
*D. melanogaster* son yüzyılda en sık kullanılan model organizmalardan birisidir. İlk kez 1910 yılında Thomas Morgan ve öğrencileri, *D. melanogaster* üzerinde gerçekleştirdikleri genetik analizler sonucunda kalıtımın kromozom teorisini formüle etmişlerdir. Bu önemli buluş T. Morgan'a Nobel ödülünü kazandırmıştır. Daha sonra politen kromozomların gen haritaları çıkarılarak, homolog kromozomlar üzerindeki gen yerlerinde mutajenik ajan olarak X- ışınlarının öldürücü mutasyonlara sebep olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmalar ile de 1946 yılında Müller Nobel ödülü almıştır. 1981'de Nüsslein-Volhard ve Wieschaus embriyonik

gelişime etki eden çok sayıda geni keşfederek 1995’de Nobel ödülüne layık görülmüştür. Bu bilgiler ve deneyler ışığında 20. yüzyılda *Drosophila* model organizma olarak kullanılmış klasik genetiğin, hücresel ve moleküler teknikleri birleştirmesi ile gen ifadesinin düzenlenmesi, hücre biyolojisi, nöro-biyoloji, gelişme, yaşlanma ve insan hastalıklarının fizyopatolojisi gibi birçok farklı alanda *Drosophila* daha fazla bilim insanının dikkatini çekmiştir (Fernández-Moreno *et al.* 2007).

Bu tez çalışması kapsamında, *D. melanogaster*’in yabanıl ve *vestigial* mutant soyları ile çalışılmıştır. *D. melanogaster*’in yabanıl soyu; kahverengi vücutlu, uzun kanatlı, yuvarlak ve kırmızı gözlü olup, herhangi bir mutant karakter taşımamaktadır (Şekil 11). *Vestigial* mutant soyunun yabanıl soydan farkı, kanatlarının ve denge organlarının morfolojik olarak körelmiş olmasıdır (Şekil 12). Bu soylar, Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü Genetik Araştırma Laboratuvarı’nda uzun yıllardan beri kendileştirilmiş ve genetik olarak ileri derecede homojen bir laboratuvar stoğu olarak muhafaza edilmektedir. Eş zamanlı olarak başlatılan tüm çalışmalarda kontrol ve uygulama grupları soğutmalı-ısıtmalı etüvlerde ( $25\pm 1^\circ\text{C}$ ), %60 bağıl nem ve karanlık ortamda tutulmuştur. Böylece tüm çevresel faktörlerin stabil kalması, tek değişkenin farklı konsantrasyonlarda uygulanan üç farklı NP olması sağlanmıştır.



**Şekil 11.** *D. melanogaster*’in yabanıl soyuna ait erkek ve dişi bireyler (10x4; oklar halter organını göstermektedir).



**Şekil 12.** *D. melanogaster*'in *vestigial* mutant soyuna ait erkek ve dişi bireyler (10x4; oklar kertik kanat tipini göstermektedir).

### ***Drosophila melanogaster*'in sınıflandırmadaki yeri**

**Alem:** Animalia (Hayvanlar alemi): Bu alem ökaryotik canlılardan oluşmaktadır. En belirgin özellikleri kendi besinlerini kendileri üretmediği için dış ortamdan hazır olarak almalarıdır (dış beslek).

**Şube:** Arthropoda (Eklem bacaklılar): Omurgasız hayvanların kara hayatına en iyi uyum sağlamış grubu olarak bilinirler. Hayvanlar aleminde en fazla kozmopolit tür bu şubede bulunmaktadır. Vücutları genel olarak baş (caput/kaput), göğüs (thorax/toraks) ve karın (abdomen) olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır. Ayrıca kitinden oluşan ve ekzoiskelet olarak da bilinen dış iskelet sahiptirler. Bu yapı epidermis üzerine salgılanan sert bir destek doku olup aşırı buharlaşma ile su kaybı ve yaralanmalardan organizmayı korumaktadır.

**Sınıf:** Insecta/Hexapoda (Böcekler): Hayvanlar aleminin en çok tür içeren sınıfıdır. Bu sınıfın üyeleri göğüslerinin üç segmentli olması ve her segmentte bir çift bacak bulunması ile tanınırlar. Bu nedenle 6 bacaklı anlamına gelen Hexapoda ismi de bu sınıf için kullanılmaktadır. Başta 1 çift anten ve bir çift bileşik gözlerinin olması ile eklem bacaklıların diğer sınıflarından ayrılmaktadırlar.

**Takım:** Diptera (İki kanatlılar): Bu takımdaki canlıların 2 çift kanatları olduğu için ilk kez Aristoteles tarafından bu adlandırma yapılmış ve Linne tarafından da bu isimlendirme benimsenmiştir. Fakat uzun bir evrimsel süreç içerisinde 2. çift kanat körelerek küçük topuz

şeklinde halter organına dönüşmüştür (Şekil 11). Halter organı uçuş esnasında canlının dengesini sağlamaktadır. İkinci çift kanatların körelmesi organizmanın uçuş yeteneğini azaltmamış, havada manevra yeteneğini artırarak uzak ve hızlı uçuş yeteneği kazandırmıştır.

**Alttakım: Brahycera (Karasinekler):** Bu alttakımın üyelerinde kanat damarlanması karakteristik olup anten şekli de alttakıma özgüdür (brachy:kısa, ceros:boynuz). Antenleri çok kısadır ve birbirlerinden farklı şekilleri olan segmentlerin birleşmesiyle meydana gelmiştir. Üçüncü anten segmenti ya sadece uç kılı taşır (arista) ya da bu segmenti izleyen anten segmentleri birbiriyle kaynaşarak kamçı oluşturur. Tüm üyeleri karada yaşar.

**Familiya: Drosophilidae (Sirke sinekleri):** Doğada çürümekte olan meyvelerin ve bazı sıvıların (meyve suyu, sirke, bira ve şarap gibi) kokusu bu sinekleri cezbeder. Pozitif kemotaksi (yönelim) sebebiyle bu besin kaynaklarına üşüşen yüzlerce birey, yumurtalarını bu besinlerin üzerine bırakırlar. Ancak Drosophilidae familyasının bazı üyeleri bitki öz suları, dışkı ve mantarların içinde de yaşayabilirler. Buldukları bitki saplarını ve yapraklarını oyarak beslenirler.

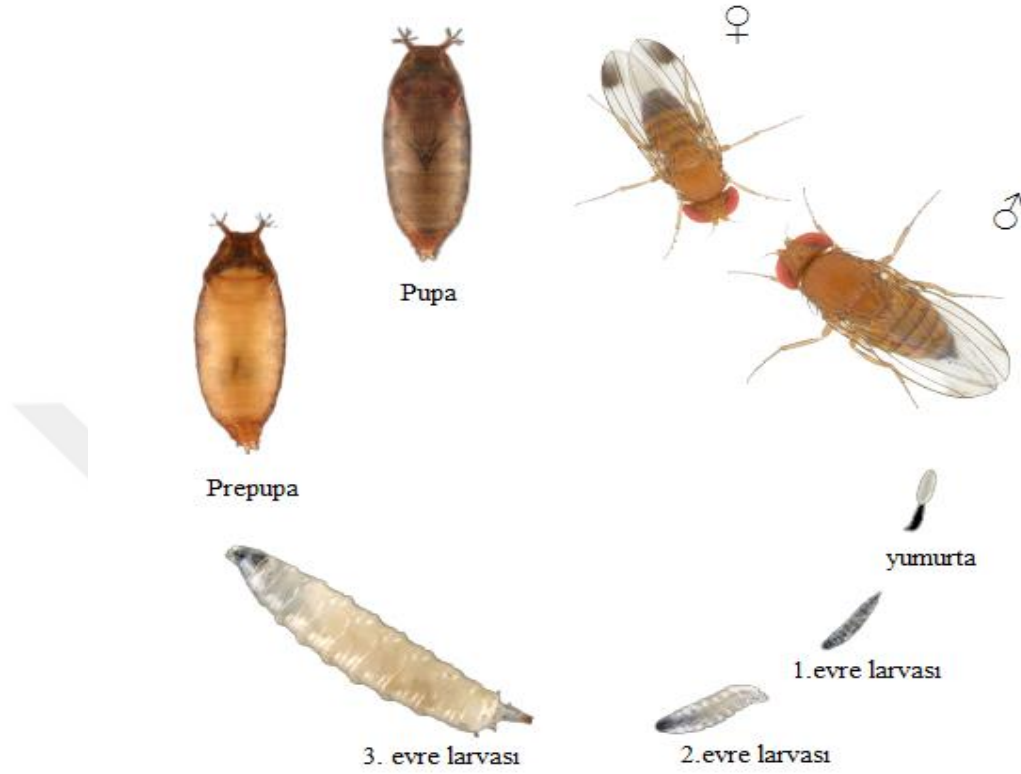
**Cins: *Drosophila* (sirke sineği, şarap sineği, posa sineği, üzüm sineği):** Farklı isimlerle tanımlanan *Drosophila*, genelde "meyve sineği" olarak adlandırılmaktadır. Meyve sineği ve *Drosophila* kelimeleri *D. melanogaster* ile eş anlamlı kullanılmasına rağmen bu cins, görünüşleri, davranışları ve beslenme şekilleri bakımından birbirinden farklılık gösteren yaklaşık 1500 tür içermektedir. Total büyüklükleri oldukça küçük olup ev sineğinin 1/3'ü (yaklaşık 2-4mm) kadardır. Ancak bazıları özellikle Hawaii türleri bir ev sineğinden daha büyük de olabilmektedir.

**Tür: *Drosophila melanogaster*:** Çoğunlukla uzun kanatlı, vücudu kahve renkli olup kırmızı ve yuvarlak göz şekline sahiptirler. Sıklıkla genetik, sitogenetik, gelişim genetiği, popülasyon genetiği ve seleksiyon ile ilgili araştırmalarda kullanılan model bir organizmadır.

### ***Drosophila melanogaster*'in hayat döngüsü**

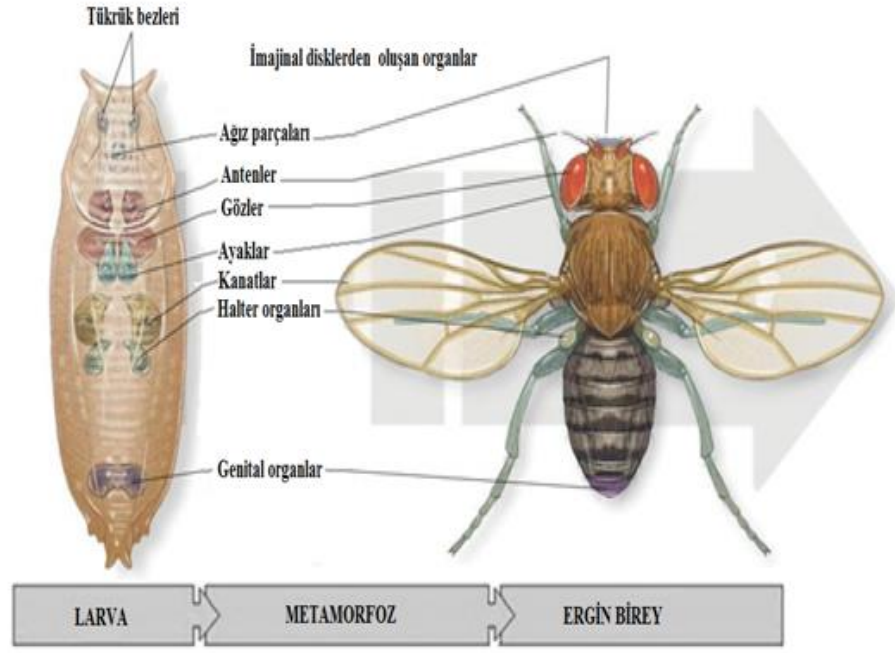
*D. melanogaster*'in hayat döngüsü 9-10 gündür (Uysal vd 2008). Hayat devri kısa olduğu için kısa sürede çok sayıda yavru birey elde edilmektedir. *D. melanogaster* 10 gün içerisinde yumurtadan ergine ulaşmakta ve maksimum ömür uzunlukları yaşam koşullarına göre 60-80 gün arasında değişmektedir. Hayat devri ve ömür uzunluğu sıcaklık (Sørensen and Loeschcke 2002; Sinclair and Roberts 2005; Ayar *et al.* 2009), beslenme (Fred and Timothy 1997; Uysal *et al.* 2002; Uysal and Kaya 2004), popülasyon yoğunluğu, çiftleşme, nem, radyasyon, toksik ajan (Altun *et al.* 2011; Uysal *et al.* 2015; Kasimoğlu and Uysal 2015) gibi faktörler tarafından farklı şekilde etkilenmektedir. *Drosophila* tam başkalaşım (holometabol)

göstermektedir. Yaşam döngüsü yumurta, larva, prepupa, pupa ve ergin olmak üzere 5 bölümden oluşmaktadır (Şekil 13).



Şekil 13. *D. melanogaster*'in hayat döngüsü.

Yumurtanın döllenmesinden yaklaşık 21-22 saat sonra 1. evre larva besiyerinde görülmektedir. Yumurtadan çıkan ilk larva 24 saat sonra geçirdiği ilk deri değişimi ile 2. larva evresine geçmekte ve bu da 24 saat sürmektedir. 2. deri değişiminden 1 gün sonra 3. larva evresi başlamaktadır. Beslenmeye istekli olan larvalar besiyerinde galeriler açarak beslenir ve büyürler (Şekil 13). Daha sonra besi şişesinin üst kısımlarına doğru ilerleyen 3. evre larvalar önce prepupayı sonra da hareketsiz hale geçerek pupayı oluştururlar. Pupa evresinde bütün larval dokular bozulmakta ve imaginal disklerden ergin bireyin organları gelişmektedir (Şekil 14). Larval döneme özgü olan imaginal disklerden ergin bireyin vücudu yeniden düzenlenir. Pupadan çıkan ergin bireyler yaklaşık 10-12 saat sonra çiftleşebilirler.



**Şekil 14.** *D. melanogaster*'de larval döneme ait imajinal diskler ve bu disklerin ergin bireyde oluşturdukları vücut kısımları.

#### **Kullanılan kimyasal maddeler, alet ve cihazlar**

Tez çalışmasında kullandığımız üç farklı nanopartikül (NP) metal oksit grubuna aittir. Bunlar titanyum dioksit ( $\text{TiO}_2$  NP <25 nm, Cas no: 1317-70-0), bakır oksit ( $\text{CuO}$  NP <50 nm, Cas no: 1317-38-0, ) ve çinko oksit ( $\text{ZnO}$  NP <100 nm, Cas no: 1314-13-2) olup Sigma-Aldrich firmasından, eterizasyon işlemi için kullanılan dietil eter (Cas no: 60-29-7), antifungal inhibitör olan propionik asit (Cas no: 79-09-4) ve besiyeri içeriğinde bulunan agar-agar da (Cas no: 0189501) Merck firmasından temin edilmiştir.

Deneyisel çalışmalarda Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Genetik Araştırma Laboratuvarında bulunan ultra sonifikatör (US PORTABLE CLEANERS), hassas terazi (KERN ABJ 220-4M), otomatik pipet (Eppendorf), saf su cihazı (GFL 2001-4), no-frost buzdolabı (Vestel IDEA 465 A NF), ısıtmalı-soğutmalı sıcaklık kabini (Binder Etüv RE 53), kuru hava sterilizatörü (BINDER ED 115) gibi cihazlar ile besiyeri hazırlamak için cam kültür şişeleri, baget, beher, erlen mayer, cam kroze, petri kabı, kurutma kâğıdı, tıkaç gibi laboratuvar alet ve malzemeleri kullanılmıştır.

## Metot

### Standart *Drosophila* besiyerinin hazırlanması

*Drosophila* stokları, Standart *Drosophila* besiyerinde (SDB) kültüre edilmektedir. SDB yapımında kullanılan maddeler Tablo 1’de verilmiştir. Besiyeri hazırlamak için önce 440 cc saf su kaynatılmıştır. Kaynayan suya agar-agar eklenip baget yardımıyla karıştırılarak homojen şekilde çözüldükten sonra üzerine toz şeker ilave edilmiştir. 125 cc saf suya mısır unu ve bira mayası konulup bu karışımda ilk karışımın içine katılıp kısık ateşte yaklaşık 5 dk daha kaynatılıp biraz soğuması için beklenilmiştir. En son küf inhibitörü olarak propiyonik asit ilave edilip besiyeri katılaşmadan steril kültür şişelerine 2-3 cm kalınlığında dökülmüştür. Hazırlanan besiyeri çok sıvı olmamalıdır. Çünkü bireyler besiyerine gömülmektedir. Besiyeri çok katı da olmamalıdır. Çünkü bu kez de absorbtif uçlu emici ağız tipine sahip erginler beslenememektedir. Şişelerin ağızları kurutma kağıtları ile kapatılıp 1 gün oda sıcaklığında bekletilip kültür şişelerindeki su buharının çekilmesi sağlanmıştır. Kültür şişelerinde su buharı olduğu takdirde eterize haldeki bireyler besiyerine yapışmakta ve birey kayıpları yaşanmaktadır. Daha sonra şişelerin ağızları steril sünger tıkaçlar ile kapatılıp gerek stok kültürlerin aktarımında gerekse uygulama grupları için kullanılmak üzere +4 °C’de muhafaza edilmiştir.

**Tablo 1.** Standart *Drosophila* Besiyeri (SDB) İçeriği

Malzemenin adı	Kullanım miktarı
Agar-agar	9 gr
Bira mayası	19 gr
Toz şeker	60 gr
Mısır unu	50 gr
Saf su	565 ml
Propiyonik asit	3,5 ml

### Eterizasyon (bayıltma) tekniği

*Drosophila* cinsine ait tüm türlerde negatif geotropik (yerçekiminin tersine), pozitif fototropik (ışığa doğru) ve pozitif kemotropik (kimyasal maddelere) yönelim davranışları mevcuttur. Özellikle stok kültürlerin yenilenmesi, deneysel uygulamalar sırasında aktarımlar ve sayımların yapılabilmesi için erginlerin eterize edilmesi zorunluluktur. Ergin bireyler çok hızlı hareket ettikleri için dietil eter ile bayıltma işlemi yapılmaktadır. Bu amaçla da erlen

mayere bir miktar eter konulur. Erlenin üzerine yerleştirilen cam kroze *Drosophila*'lar konulup krozenin ağzı cam petri ile kapatılır. Yaklaşık 10 dk içinde hareketleri iyice yavaşlayan ergin bireyler cam sayım levhasına alınarak ince uçlu resim fırçası yardımıyla eşeylerine ve incelenecek fenotipik özelliklerine göre ayırma tabi tutulurlar.

### **Ergin bireylerin toplanması**

Aynı yaşlı ergin bireyleri elde etmek için SDB içeren kültür şişelerinde *D. melanogaster*'in yabanıl ve *vestigial* mutant soyları ayrı ayrı ön çaprazlamalara alınmıştır. Metamorfozun pupa aşamasına gelindiği zaman ergin ebeveyn bireyler, başka bir kültür şişesine alınarak çoğaltma işlemine devam edilmiştir. Pupadan çıkan F<sub>1</sub> bireyleri her 4 saatte bir henüz çiftleşmeden eşey ayırımı yapılarak ayrı ayrı şişelerde toplanmışlardır. Bu işlem yaklaşık 3 gün (72±4 saatlik) sürekli olarak yapılmış ve aynı yaşlı kabul edilen bireyler kontrol ve uygulama gruplarında kullanılmışlardır.

### **NP solüsyonlarının hazırlanışı**

Bütün NP'ler saf su ile çözülmüştür. NP'lerin hızlı kümeleşme özelliklerinden dolayı her uygulamadan önce 40 mg/ml stok çözeltisi hazırlanmıştır ve maksimum dağılımın sağlanması için ultrasonik su banyosunda 20°C'de 20 dk boyunca sonifiye edilmiştir. Hazırlanan çözeltiler sonifikasyon sonrasında farklı dozlarda olmak üzere bekletilmeden SDB'ye eklenmiştir.

### **Ergin bireylere NP'lerin uygulanması**

Kontrol ve uygulama grupları için deneyler eş zamanlı başlatılmıştır. Kontrol grubuna ait besiyeri yalnızca SDB içermiştir. Uygulama grupları için ise SDB ve farklı dozlarda NP içeren besiyerleri hazırlanmıştır. Yapılan ön çalışmalar sonucunda, TiO<sub>2</sub>, ZnO ve CuO NP'leri için uygulama dozları 0,5, 1,0, 1,5, 2,0 mg/ml olarak belirlenmiştir. 0,5 mg/ml'den daha düşük uygulamalarda maksimum ve ortalama ömür uzunluğuna ait değerler, kontrol grubuna yakın sonuçlar verirken 2 mg/ml'den yüksek dozlarda ise toplu ölümler meydana gelmiştir. Bu nedenle daha yüksek ve daha düşük dozlar ile çalışılmamıştır.

Kontrol ve her uygulama grubu için 100♀ ve 100♂ birey ile deneyler başlatılmıştır. Ancak popülasyon yoğunluğunu önlemek için her uygulama grubu aynı yaşlı (72±4 saatlik) 25 bireyden oluşacak şekilde 4 ayrı kültür şişesinden oluşturulmuştur. Uygulama süresince haftada 2 kez besi ortamı yenilenmiş ve yaşayan tüm bireyler başlangıç konsantrasyonlarına uygun olarak hazırlanan besiyerlerine transfer edilmişlerdir. Uygulamalar kronik olarak yapıldığı için taze besiyerlerine her defasında NP ilavesi yapılmış ve her aktarımda ölen

bireyler ortamdaki uzaklaştırılarak yaşayan bireyler kaydedilmiştir. Bu işlem son birey ölünceye kadar srdrlmştir.

### **Mikrofotografi**

*D. melanogaster*'e ait yabancı ve mutant *vestigial* bireylerin fotoğraf çekimi için Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü Genetik Araştırma Laboratuvarı'nda bulunan Leica DM 3000 marka mikroskop kullanılmıştır.

### **İstatistiksel analiz**

Deneylerden elde edilen verilerle ilgili istatistiksel analizler, SPSS 13.0 programı ile yapılmıştır. Kontrol ve uygulama gruplarının ömür uzunluğu ortalamalarının elde edilmesi ve grupların birlikte karşılaştırılması için %5 düzeyinde tek yönlü varyans analizi uygulanmıştır. Hayatta kalış eğrilerini gösteren grafikler de Microsoft Windows Office-Excel programı ile zilmifitir.

## ARAŞTIRMA BULGULARI

Bu çalışmada çinko oksit (ZnO), bakır oksit (CuO) ve titanyum dioksit (TiO<sub>2</sub>) nanopartiküllerinin (NP) *D. melanogaster*'in Oregon-R yabanıl ve *vestigial* mutant soylarında maksimum ve ortalama ömür uzunluğu üzerine toksik etkileri belirlenmiştir. Bu amaçla her üç NP, 4 farklı dozda olmak üzere hem ♀ hem de ♂ popülasyonlarında ayrı ayrı çalışılmıştır (Materyal ve Metot). Bu tez çalışması kapsamında kontrol ve uygulama grupları olmak üzere iki farklı deney seti hazırlanmıştır. Kontrol grubu ZnO, CuO, TiO<sub>2</sub> NP'lerinin çözücüsü olan distile su içeren SDB ile uygulama grupları ise NP'lerin ön denemeler ile belirlenmiş olan dört farklı konsantrasyonunu da içeren SDB (SDB+ZnO, CuO, TiO<sub>2</sub> 0,5; 1,0; 1,5; 2,0 mg/ml) ile hazırlanmıştır. Hem yabanıl hem de *vestigial* mutant soylar için aynı konsantrasyonlar ile çalışılmıştır. Kontrol ve NP uygulamalarından elde edilen veriler ile ♀ ve ♂ popülasyonlarının maksimum ve ortalama ömür uzunlukları belirlenmiştir. Her popülasyon için ayrı ayrı olmak üzere uygulama gruplarına ait değerler kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırılarak istatistiki olarak önem kontrolleri yapılmıştır. Grup içi değerlendirmeler dışında ♀ ve ♂ popülasyonları için regresyon değerleri de hesaplanmıştır. Ayrıca maksimum ömür uzunluğu değerleri baz alınarak yabanıl ve mutant soyların ♀ ve ♂ popülasyonlarına ait hayatta kalış eğrileri de çizilmiştir.

### ***D. melanogaster*'in Oregon-R Yabanıl Soyuna Ait Dişi ve Erkek Popülasyonlarında Çinko Oksit Nanopartikülünün Ömür Uzunluğu Üzerine Etkileri**

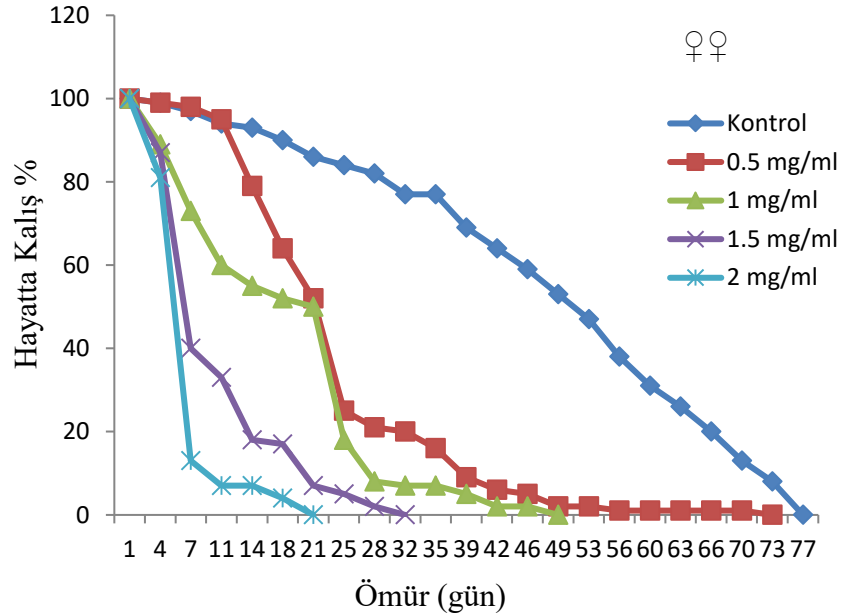
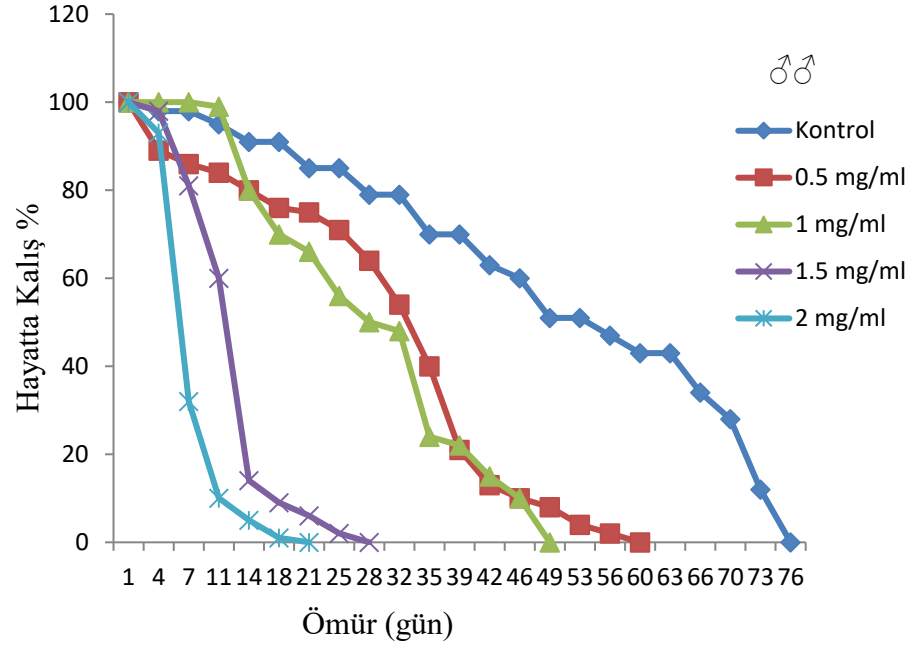
*D. melanogaster*'in Oregon-R yabanıl soyuna ait dişi ve erkek popülasyonlarına ZnO NP'nin dört farklı konsantrasyonu (0,5; 1,0; 1,5; 2,0 mg/ml) ayrı ayrı olmak üzere kronik olarak uygulanmıştır. Yapılan uygulamalar sonucunda elde edilen veriler kontrol grubu verileri ile karşılaştırılarak analiz edilmiş ve sonuçlar  $p < 0,05$  düzeyinde anlamlı bulunmuştur. Şöyle ki; ♀ popülasyonunda 77 ve ♂ popülasyonunda 76 gün olarak belirlenen maksimum ömür uzunlukları uygulama gruplarının ♀ popülasyonunda sırasıyla (0,5; 1,0; 1,5; 2,0 mg/ml) 73, 49, 32, 21 gün, ♂ popülasyonunda ise 60, 49, 28, 21 gün olarak belirlenmiştir (Tablo 2). Her iki popülasyonun uygulama gruplarına ait maksimum ömür uzunluklarında meydana gelen gerilemeler kendi aralarında ve kontrol grupları ile istatistiksel olarak karşılaştırılmış ve sonuçlar anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Maksimum ömür uzunluğu değerlerine göre her iki popülasyon için hayatta kalış eğrileri de çizilmiştir (Şekil 15).

**Tablo 2.** Kronik Olarak ZnO Uygulanmış *D.melanogaster*'in Oregon-R Yabanıl Soyunun ♀ ve ♂ Popülasyonlarında Maksimum ve Ortalama Ömür Uzunluğunun Karşılaştırılması

Çinko oksit (ZnO)								
♀♀					♂♂			
Deney grupları	Birey sayısı	Maksimum ömür uzunluğu	Ortalama ömür uzunluğu±SH	Önem kontrolü*	Birey sayısı	Maksimum ömür uzunluğu	Ortalama ömür uzunluğu±SH	Önem kontrolü*
Kontrol								
(1)	100	77	49,39 ± 1,96		100	76	51,37 ± 2,16	
0,5 mg/ml								
(2)	100	73	25,46 ± 1,24		100	60	31,06± 1,46	
1,0 mg/ml								
(3)	100	49	18,83 ± 1,11	1-2,3,4,5*	100	49	29,55± 1,19	1-2,3,4,5*
1,5 mg/ml				2-3,4,5*				2-4,5*
(4)	100	32	10,94 ± 0,70	3-4,5*	100	28	13,11 ± 0,48	3-4,5*
2,0 mg/ml								
(5)	100	21	7,56 ± 0,37		100	21	8,60 ± 0,33	
Regresyon düzeyi			R=-0,727				R=-0,732	

SH=Standart Hata

Haftada iki kez yapılan sayımlarda ölen bireyler göz önüne alınarak (Materyal ve Metot) her iki popülasyona ait ortalama ömür uzunluğu değerleri de hesaplanmıştır. Kontrol gruplarının ♀ popülasyonunda 49,39±1,96 gün olan ortalama ömür uzunluğu, ♂ popülasyonunda 51,37±2,16 gün olarak bulunmuştur. 0,5, 1,0 1,5 ve 2,0 mg/ml ZnO NP uygulama gruplarına ait ortalama ömür uzunluğu değerleri ise ♀♀'de sırasıyla 25,46±1,24; 18,83±1,11; 10,94±0,70 ve 7,56±0,37 gün; ♂♂'de de yine sırasıyla 31,06±1,46; 29,55±1,19; 13,11±0,48 ve 8,60±0,33 gün olarak belirlenmiştir (Tablo 2). Kontrol ve uygulama gruplarına ait ortalama ömür uzunluğu için elde edilen bu değerler, hem kendi aralarında hem de kontrol grubu ile karşılaştırılarak tüm grupların birbirine göre istatistiki olarak önem kontrolleri yapılmış ve aralarındaki farklar  $p<0,05$  düzeyinde anlamlı bulunmuştur (Tablo 2). Ayrıca ♀♀ için regresyon katsayısı  $R=-0,727$  ve ♂♂ için de  $R=-0,732$  olarak hesaplanmıştır.



Şekil 15. ZnO uygulanmış *D.melanogaster*'in Oregon-R yabanıl soyunun ♀ ve ♂ popülasyonuna ait hayatta kalış eğrileri.

#### ***D. melanogaster*'in Vestigial Mutant Soyuna Ait Dişi ve Erkek Popülasyonlarında Çinko Oksit Nanopartikülünün Ömür Uzunluğu Üzerine Etkileri**

ZnO NP'sinin *D. melanogaster*'in yabanıl soyunda maksimum ve ortalama ömür uzunluğunu istatistiki olarak önemli ölçüde düşürdüğü Tablo 2 ve Şekil 15'de açıkça görülmektedir. Yapılan deneysel çalışmaların sonunda aynı NP'nin, ön denemeler ile belirlenen ve tüm deneylerde kullanılan dört farklı konsantrasyonunun (0,5; 1,0; 1,5; 2,0

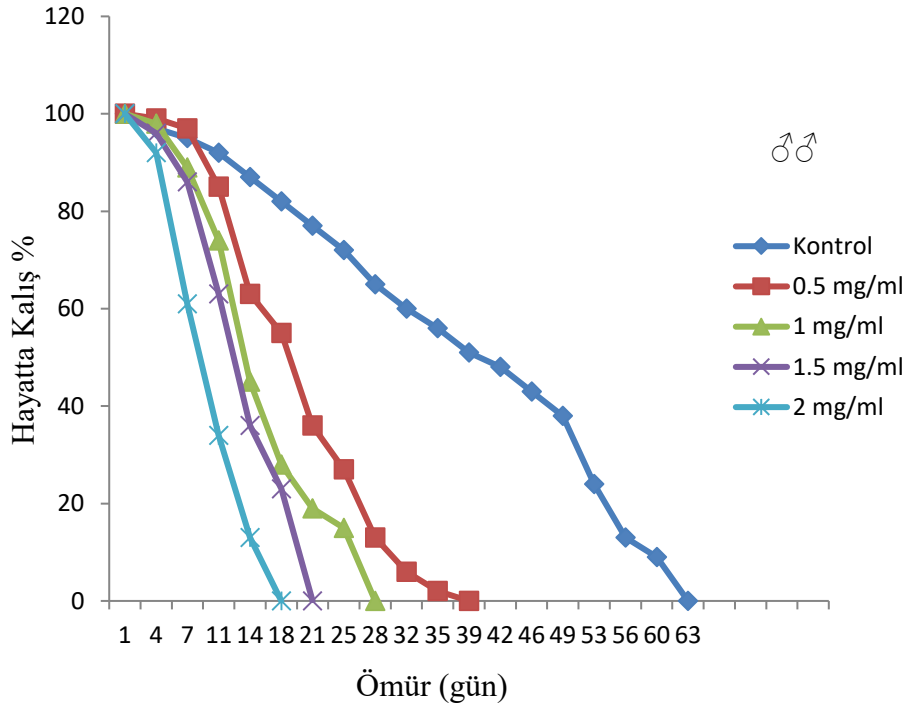
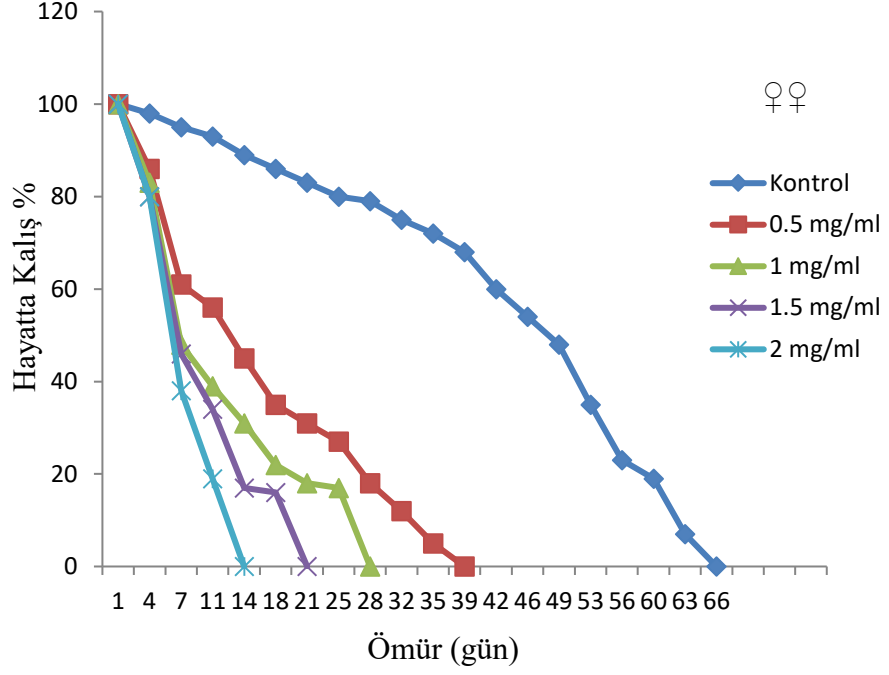
mg/ml), *D. melanogaster*'in *vestigial* mutant soyunda da benzeri etkilere sebep olduğu gözlenmiştir. Şöyle ki; mutant soya ait ♀ ve ♂ popülasyonlarında kontrol gruplarının maksimum ömür uzunlukları ♀ popülasyonunda 66 ve ♂ popülasyonunda 63 gün olarak belirlenmiştir (Tablo 3).

**Tablo 3.** Kronik Olarak ZnO Uygulanmış *D.melanogaster*'in *Vestigial* Mutant Soyunun ♀ ve ♂ Popülasyonlarında Maksimum ve Ortalama Ömür Uzunluğunun Karşılaştırılması

Çinko oksit (ZnO)								
♀♀					♂♂			
Deney grupları	Birey sayısı	Maksimum ömür uzunluğu	Ortalama ömür uzunluğu±SH	Önem kontrolü*	Birey sayısı	Maksimum ömür uzunluğu	Ortalama ömür uzunluğu±SH	Önem kontrolü*
Kontrol								
(1)	100	66	44,41 ± 1,76		100	63	39,06 ± 1,76	
0,5 mg/ml								
(2)	100	39	16,88 ± 1,12		100	39	34,14 ± 0,68	
1 mg/ml								
(3)	100	28	12,71 ± 0,84	1-2,3,4,5*	100	28	19,41 ± 0,72	1-2,3,4,5*
1,5 mg/ml								
(4)	100	21	8,33 ± 0,52	2-3,4,5*	100	21	8,61 ± 0,44	2-3,4,5*
2 mg/ml								
(5)	100	14	6,96 ± 0,31	3-4,5*	100	18	7,85 ± 0,45	3-4,5*
Regresyon düzeyi		R=-0,685			R=-0,780			

SH=Standart Hata

Bu değerler, *D. melanogaster*'in *vestigial* mutant soyunun ♀ popülasyonuna uygulanan ZnO uygulama gruplarının en düşük konsantrasyonu olan 0,5 mg/ml'sinde 39, 1,0 mg/ml'de 28, 1,5 mg/ml'de 21 ve en yüksek uygulama grubu olan 2,0 mg/ml'de ise 14 güne gerilemiştir. Maksimum ömür uzunlukları ♂ popülasyonunda ise sırasıyla (0,5; 1,0; 1,5; 2,0 mg/ml) 39, 28, 21 ve 18 gün olarak bulunmuştur. Konsantrasyon artışına bağlı olarak her iki popülasyonda da maksimum ömür uzunluğunda gerileme olduğu Tablo 3'de görülmektedir. ZnO NP uygulama gruplarına ait maksimum ömür uzunluğu değerleri distile su kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve sonuçlar istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Mutant soya ait ♀ ve ♂ popülasyonları için maksimum ömür uzunluğu değerlerine göre çizilen hayatta kalış eğrileri de Şekil 16'da verilmiştir.



**Şekil 16.** ZnO uygulanmış *D.melanogaster*'in *vestigial* mutant soyunun ♀ ve ♂ popülasyonuna ait hayatta kalış eğrileri.

Bu çalışmanın ikinci parametresi *vestigial* mutant soyuna ait ortalama ömür uzunluklarının belirlenmesidir. ♀ popülasyonunda 0,5; 1,0; 1,5; 2,0 mg/ml uygulama grupları için ortalama ömür uzunlukları için belirlenen değerler sırasıyla  $16,88 \pm 1,12$ ,  $12,71 \pm 0,84$ ,  $8,33 \pm 0,52$  ve  $6,96 \pm 0,31$  gün; ♂ popülasyonunda da aynı uygulama grupları için bu değerler  $34,14 \pm 0,68$ ,  $19,41 \pm 0,72$ ,  $8,61 \pm 0,44$  ve  $7,85 \pm 0,45$  gün olarak bulunmuştur (Tablo 3). Kontrol

grubu için ♀ popülasyonunda ortalama ömür uzunluğu için belirlenen bu değer  $44,41 \pm 1,76$  ve ♂ popülasyonunda  $39,06 \pm 1,76$  gündür. Görüldüğü gibi her iki popülasyonda da kontrol grubuna göre tüm uygulama gruplarında gerileme meydana gelmiştir ve doz artışına bağlı olarak hem uygulama grupları arasında hem de kontrol grupları ile uygulama grupları arasında istatistiki olarak fark önemli bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Ortalama ömür uzunluğu değerlerine göre regresyon katsayısı da ♀'lerde  $R = -0,685$  ve ♂'lerde  $R = -0,780$  olarak hesaplanmıştır.

#### ***D. melanogaster*'in Yabanıl ve Mutant Soylarında Çinko Oksit Nanopartikülüne Bağlı Olarak Ömür Uzunluğunda Meydana Gelen Değişikliklerin Karşılaştırılması**

*D. melanogaster*'in Oregon-R yabanıl ve *vestigial* mutant soylarının dişi ve erkek popülasyonlarına kronik olarak ZnO NP'nin dört farklı konsantrasyonun (0,5, 1, 1,5, 2 mg/ml) uygulanması sonucunda elde edilen veriler ile iki soy için maksimum ve ortalama ömür uzunluğu belirlenmiştir. Şöyle ki; ZnO NP'nin en düşük ve en yüksek konsantrasyonları olan 0,5 ve 2 mg/ml'de Oregon-R yabanıl soyunun maksimum ömür uzunlukları ♀♀'de 73 günden 21 güne, ♂♂'de de 60 günden 21 güne gerilemişken (Tablo 2), bu değerler *vestigial* mutant soylarının ♀♀'inde 39 günden 14 güne, ♂♂'de ise 39 günden 18 güne gerilemiştir (Tablo 3). Tablolar incelendiği zaman yabanıl ve mutant soylara ait maksimum ömür uzunluğunda meydana gelen gerilemelerin mutant soyun ♀ ve ♂ bireylerinde yabanıl soya göre daha fazla olduğu görülmektedir. Özellikle ZnO NP'nin doz artışına bağlı olarak ömrü uzunluğu toksisitesi, mutant soylarda daha etkili olarak gözlenmiştir ve hayata kalış eğrilerinde de bu etki açık şekilde görülmektedir (Şekil 15 ve Şekil 16). Aynı şekilde her iki soy arasında ortalama ömür uzunluğu verileri de karşılaştırılmıştır. Şöyle ki; yabanıl soyun ortalama ömür uzunlukları ♀♀'de  $25,46 \pm 1,24$ 'den  $7,56 \pm 0,37$ 'ye, ♂♂'de ise  $31,06 \pm 1,46$ 'dan  $8,60 \pm 0,33$ 'e gerilemişken (Tablo 2) bu değerler *vestigial* mutant soyun ♀♀'inde  $16,88 \pm 1,12$ 'den  $6,96 \pm 0,31$ 'e ♂♂'de ise  $34,14 \pm 0,68$ 'den  $7,85 \pm 0,45$  gerilemiştir (Tablo 3). ZnO NP'nin tüm uygulama gruplarında ortalama ömür uzunluğuna ait gerileme, tıpkı maksimum ömür uzunluğundaki gibi mutant soyda yabanıl soya göre daha fazla olmuştur ve gerek kontrol ve uygulama grupları arasında gerekse uygulama gruplarının kendi aralarındaki karşılaştırmalarda bu durum istatistiki olarak önemli bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

#### ***D. melanogaster*'in Oregon-R Yabanıl Soyuna Ait Dişi ve Erkek Popülasyonlarında Bakır Oksit Nanopartikülünün Ömür Uzunluğu Üzerine Etkileri**

CuO NP, SDB'ye dört farklı konsantrasyonda (0,5; 1,0; 1,5; 2,0 mg/ml) ilave edilerek oluşturulan uygulama gruplarında *D. melanogaster*'in Oregon-R yabanıl soyuna ait ♀ ve ♂ bireyleri kronik olarak beslenmişlerdir. En düşük konsantrasyondan en yüksek

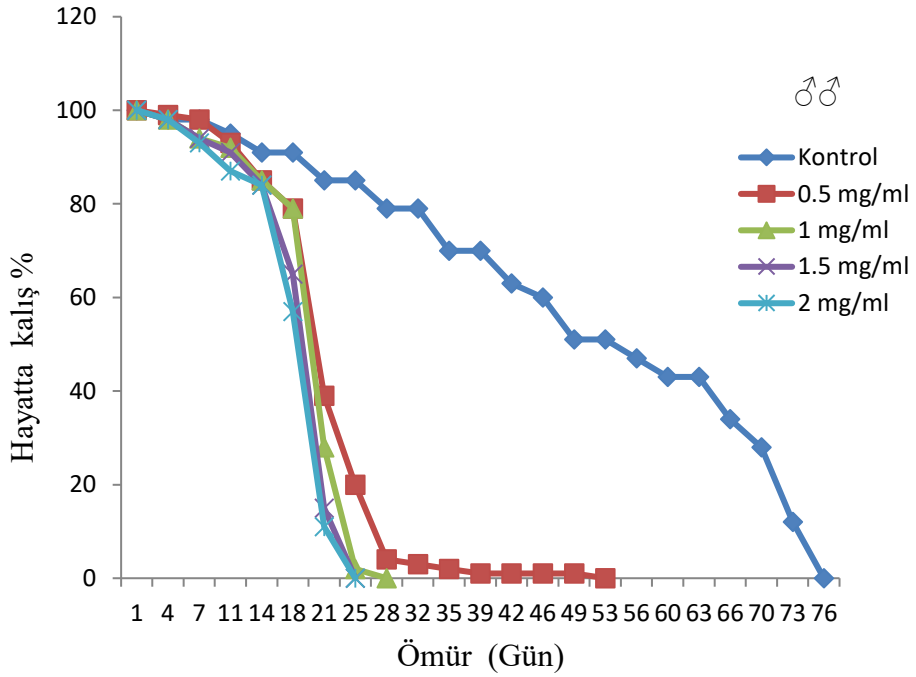
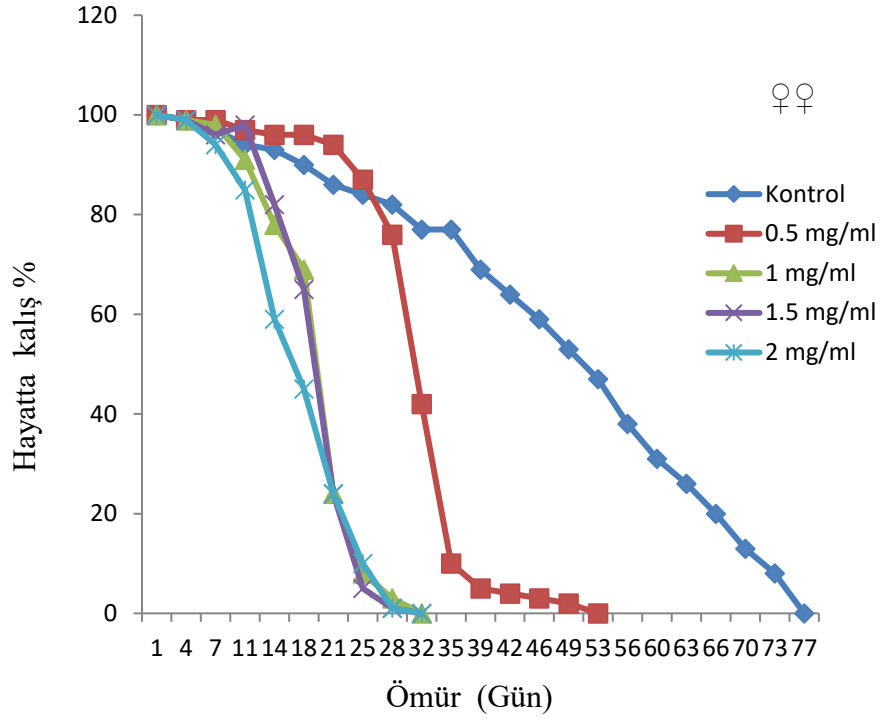
konsantrasyona doğru maksimum ömür uzunluğu sırasıyla ♀♀’de 53, 32, 32, 32 gün iken ♂♂’de 53, 28, 21, 21 gün olarak bulunmuştur (Tablo 4). Kontrol gruplarında ise maksimum ömür uzunluğu ♀♀’de 77 gün, ♂♂’de 76 gündür. Tüm bu veriler dikkate alınarak uygulama grupları hem kendi aralarında hem de kontrol grubu ile istatistiki olarak karşılaştırılmış ve grup içi değerlendirmelerde dişi ve erkek popülasyonları için gün olarak meydana gelen gerileme,  $p < 0,05$  düzeyinde anlamlı bulunmuştur (Tablo 4). Maksimum ömür uzunluğu için elde edilen verilere göre regresyon düzeyi de belirlenmiş ve bu değer ♀♀ için  $R = -0,675$ , ♂♂ için  $R = -0,605$  olarak hesaplanmıştır. Bu verilere göre dişi ve erkek popülasyonlarına ait hayatta kalış eğrileri de Şekil 17’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Kronik Olarak CuO NP Uygulanmış *D.melanogaster*’in Oregon-R Yabanıl Soyunun ♀ ve ♂ Popülasyonlarında Maksimum ve Ortalama Ömür Uzunluğunun Karşılaştırılması

Bakır oksit (CuO)								
♀♀					♂♂			
Deney grupları	Birey sayısı	Maksimum ömür uzunluğu	Ortalama ömür uzunluğu±SH	Önem kontrolü*	Birey sayısı	Maksimum ömür uzunluğu	Ortalama ömür uzunluğu±SH	Önem kontrolü*
Kontrol								
(1)	100	77	49,39 ± 1,96		100	76	51,37 ± 2,16	
0,5 mg/ml								
(2)	100	53	32,05 ± 0,70		100	53	22,08 ± 0,64	
1 mg/ml								
(3)	100	32	20,13 ± 0,52	1-2,3,4,5*	100	28	19,00 ± 0,46	1-2,3,4,5*
1,5 mg/ml				2-3,4,5				2-4,5*
(4)	100	32	19,95 ± 0,50		100	21	17,91 ± 0,38	3-4,5*
2 mg/ml								
(5)	100	32	18,29 ± 0,60		100	21	17,77 ± 0,37	
Regresyon düzeyi		R=-0,675				R=-0,605		

SH=Standart Hata

CuO NP uygulaması ile *D. melanogaster*’in yabanıl ♀ ve ♂ popülasyonlarına ait ortalama ömür uzunlukları da hesaplanmıştır. Kontrol grubunda ♀♀’de ortalama ömür uzunluğu 49,39±1,96 gün, ♂♂’de 51,37±2,16 gün olarak belirlenmiştir. En düşük CuO NP uygulamasında (0,5 mg/ml) ise bu değer ♀’ler için 32,05±0,70 gün; ♂’ler için de 22,08±0,64 gündür. En yüksek uygulama grubunda (2,0 mg/ml) ise ♀’lerde 18,29±0,60 gün; ♂’lerde 17,77±0,37 gün olarak hesaplanmıştır (Tablo 4). Artan konsantrasyona bağlı olarak dişi ve erkek popülasyonlarda ortalama ömür uzunluğu gerileme göstermektedir ve grup içi önem kontrollerine göre istatistiki olarak aradaki fark  $p < 0,05$  düzeyinde anlamlı bulunmuştur.



Şekil 17. CuO uygulanmış *D.melanogaster*'in Oregon-R yabanıl soyunun ♀ ve ♂ popülasyonuna ait hayatta kalış eğrileri.

### *D. melanogaster*'in *Vestigial* Mutant Soyuna Ait Dişi ve Erkek Popülasyonlarında Bakır Oksit Nanopartikülünün Ömür Uzunluğu Üzerine Etkileri

CuO NP uygulaması için oluşturulan *vestigial* mutant soya ait kontrol gruplarında dişi ve erkek popülasyonlarının maksimum ömür uzunluğu ♀'ler için 66 gün, ♂'ler için de 63 gün olarak bulunmuştur. Bu değerler gün olarak *vestigial* mutant soya ait CuO NP uygulama

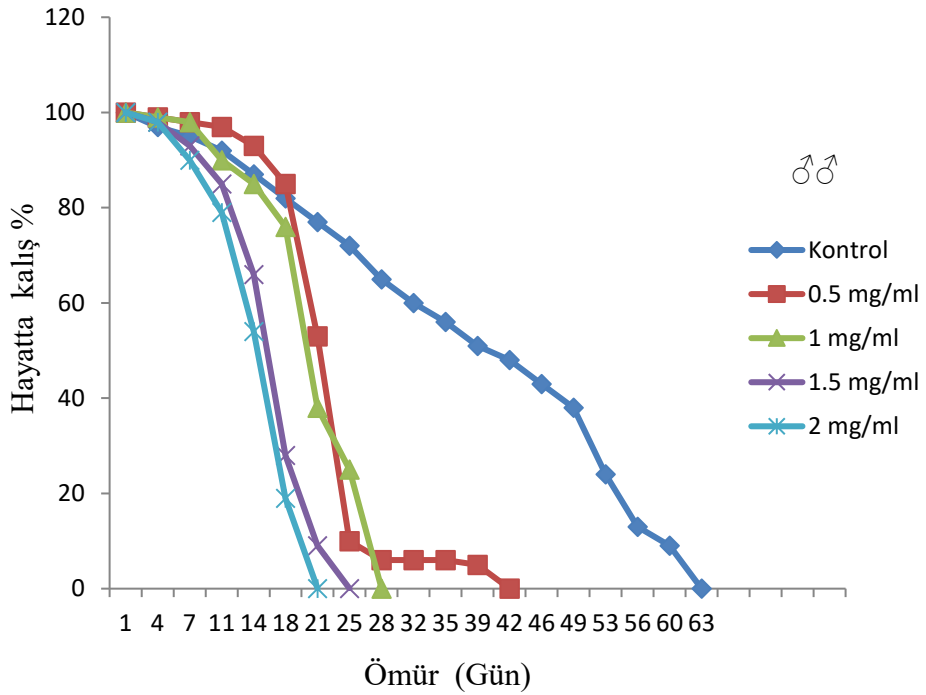
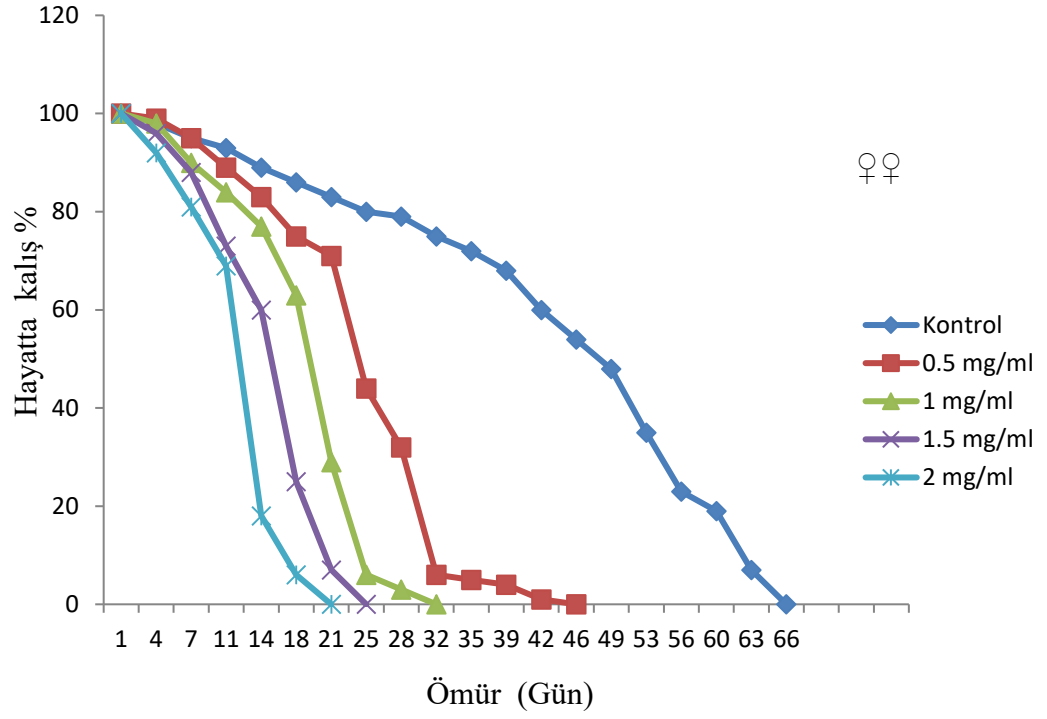
gruplarında her iki popülasyonda en düşük (0,5 mg/ml) ve en yüksek uygulama gruplarında (2,0 mg/ml) ♀♀’de 46 günden 21 güne ve ♂♂’de 42 günden 21 güne kadar gerilemiştir (Tablo 5). Uygulama grupları için elde edilen veriler kontrol grupları ile karşılaştırıldığı zaman maksimum ömür uzunluğuna ait gerileme  $p<0,05$  düzeyinde anlamlı bulunmuştur. Yine elde edilen bu değerler ile *vestigial* mutant soyun dişi ve erkek popülasyonları için hayatta kalış eğrileri çizilmiş ve Şekil 18’de bu grafikler verilmiştir.

**Tablo 5.** Kronik CuO NP Uygulanmış *D.melanogaster*’in *Vestigial* Mutant Soyunun ♀ ve ♂ Popülasyonlarında Maksimum ve Ortalama Ömür Uzunluğunun Karşılaştırılması

Bakır oksit (CuO)								
♀♀					♂♂			
Deney grupları	Birey sayısı	Maksimum ömür uzunluğu	Ortalama ömür uzunluğu±SH	Önem kontrolü*	Birey sayısı	Maksimum ömür uzunluğu	Ortalama ömür uzunluğu±SH	Önem kontrolü*
Kontrol								
(1)	100	66	44,41 ± 1,76		100	63	39,06 ± 1,76	
0,5 mg/ml								
(2)	100	46	25,24 ± 0,87		100	42	21,30 ± 0,61	
1 mg/ml								
(3)	100	32	19,61 ± 0,64	1-2,3,4,5*	100	28	15,14 ± 0,71	1-2,3,4,5*
1,5 mg/ml								
(4)	100	25	10,26 ± 0,59	2-3,4,5*	100	25	12,57 ± 0,47	2-4,5*
2 mg/ml								
(5)	100	21	9,87 ± 0,53	3-5*	100	21	10,74 ± 0,49	3-4,5*
Regresyon düzeyi			R=-0,741				R=-0,671	

SH=Standart Hata

*Vestigial* mutant soyun ♀ ve ♂ popülasyonlarında CuO NP uygulaması, doz artışına bağlı olarak maksimum ömür uzunluğunda olduğu gibi ortalama ömür uzunluğunda da gerilemeye sebep olmuştur. ♀ popülasyonu için 44,41±1,76 gün olan ortalama ömür uzunluğu ♂ popülasyonunda 39,06±1,76 gün iken erkek ve dişi popülasyonlarına ayrı ayrı uygulanmış CuO NP ile 0,5; 1,0; 1,5 ve 2,0 mg/ml uygulama gruplarında bu değerler sırası ile ♀♀’de 25,24±0,87, 19,61±0,64, 10,26±0,59 ve 9,87±0,53 gün; ♂♂’de ise 21,30±0,61, 15,14±0,71, 12,57±0,47 ve 10,74±0,49 güne kadar gerilemiştir. Kontrol ve uygulama grupları arasında ortalama ömür uzunluğu bakımında gözlenen farklar istatistiki olarak  $p<0,05$  düzeyinde önemlidir. Elde edilen değerlere göre regresyon düzeyi de hesaplanmış ve ♀ popülasyonu için R=-0,741, ♂ popülasyonu için de R=-0,671 olarak bulunmuştur (Tablo 5).



Şekil 18. CuO uygulanmış *D.melanogaster*'in *vestigial* mutant soyunun ♀ ve ♂ popülasyonuna ait hayatta kalış eğrileri.

### *D.melanogaster*'in Yabanıl ve Mutant Soylarında Bakır Oksit Nanopartikülüne Bağlı Olarak Ömür Uzunluğunda Meydana Gelen Değişikliklerin Karşılaştırılması

Farklı konsantrasyonlarda CuO NP uygulaması ile *D. melanogaster*'in Oregon-R yabanıl ve *vestigial* mutant soylarında belirlenen maksimum ve ortalama ömür uzunluğu

değerleri birbiriyle karşılaştırıldığı zaman; maksimum ömür uzunluğu yabancı soyun ♀ popülasyonunda en düşük uygulama grubunda (0,5 mg/ml) 53 gün iken *vestigial* mutant soyda 46 gün; ♂ popülasyonunda ise yabancı soy için yine 53 gün olarak belirlenen maksimum ömür *vestigial* mutant soyda 42 gün olarak tespit edilmiştir. En yüksek uygulama grubunda ise (2,0 mg/ml) bu değerler yine yabancı soyun ♀ popülasyonunda 32 gün ve *vestigial* mutant soyda 21 gün iken hem yabancı hem de *vestigial* mutant soyun ♂ popülasyonunda 21 gün olarak belirlenmiştir. CuO NP Uygulama gruplarının tümünde, her iki soyda, hem ♀ hem de ♂ popülasyonlarında Maksimum ömür uzunluğu kontrol gruplarına göre azalmıştır (Tablo 4 ve Tablo 5).

CuO NP uygulamasına bağlı olarak maksimum ömür uzunluğunda gözlenen gerileme, ortalama ömür uzunluğu içinde söz konusu olmuştur. Şöyle ki; yabancı soyun ♀ popülasyonunda kontrol grubu için  $49,39 \pm 1,96$  gün olan ortalama ömür uzunluğu en düşük CuO NP uygulama grubunda (0,5 mg/ml)  $32,05 \pm 0,70$  ve en yüksek uygulama grubunda (2,0 mg/ml)  $18,29 \pm 0,60$  gün iken bu değerler *vestigial* mutant soyda sırasıyla  $44,41 \pm 1,76$ ;  $25,24 \pm 0,87$  ve  $9,87 \pm 0,53$  gündür. ♂ popülasyonunda da kontrol, en düşük ve en yüksek CuO NP uygulama grupları için yabancı soyda  $51,37 \pm 2,16$ ;  $22,08 \pm 0,64$  ve  $17,77 \pm 0,37$  gün olan değerler, *vestigial* mutant soyda da aynı gruplar için  $39,06 \pm 1,76$ ;  $21,30 \pm 0,61$  ve  $10,74 \pm 0,49$  gün olarak bulunmuştur. Görüldüğü gibi CuO NP uygulamasına bağlı olarak her iki soyda ve her iki popülasyonda kontrol grubuna göre önemli ölçüde gerileme meydana gelmiştir.

#### ***D. melanogaster*'in Oregon-R Yabancı Soyuna Ait Dişi ve Erkek Popülasyonlarında Titanyum Dioksit Nanopartikülünün Ömür Uzunluğu Üzerine Etkileri**

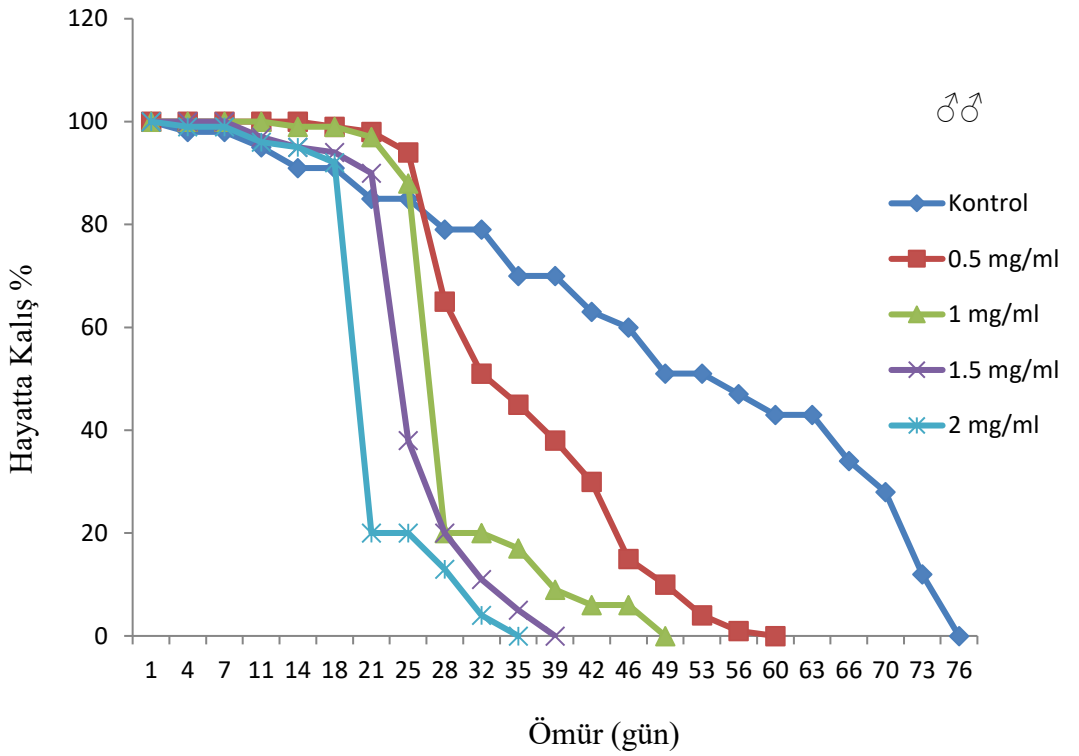
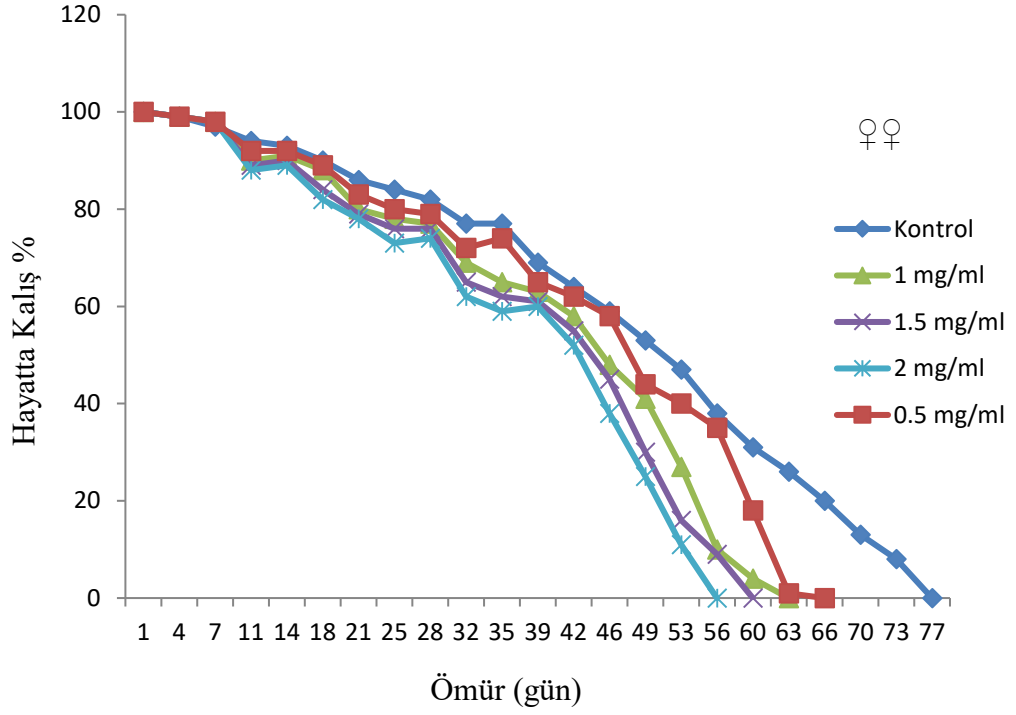
Kontrol grubunda ♀♀ için 77 gün olan maksimum ömür uzunluğu ♂♂'de 76 gündür. TiO<sub>2</sub> uygulama grubunda ise ♀♀'de 0,5 mg/ml'de 66 gün, 1,0 mg/ml'de 63 gün, 1,5 mg/ml'de 60 ve 2,0 mg/ml'de 56 gün olan maksimum ömür uzunluğu, ♂♂'de aynı uygulama grupları için 60, 49, 35, 32 gün olarak belirlenmiştir (Tablo 6). Elde edilen maksimum ömür uzunluğu değerlerine göre ♀ ve ♂ popülasyonları için ayrı ayrı olmak üzere hayatta kalış eğrileri çizilmiştir (Şekil 19). Gruplar arasındaki istatistiksel fark da  $p < 0,05$  düzeyinde anlamlı bulunmuştur.

**Tablo 6.** Kronik Olarak TiO<sub>2</sub> Uygulanmış *D.melanogaster*'in Oregon-R Yabanıl Soyunun ♀ ve ♂ Popülasyonlarında Maksimum ve Ortalama Ömür Uzunluğunun Karşılaştırılması

Titanyum dioksit (TiO <sub>2</sub> )								
♀♀					♂♂			
Deney grupları	Birey sayısı	Maksimum ömür uzunluğu	Ortalama ömür uzunluğu±SH	Önem kontrolü*	Birey sayısı	Maksimum ömür uzunluğu	Ortalama ömür uzunluğu±SH	Önem kontrolü*
Kontrol								
(1)	100	77	49,39 ± 1,96		100	76	51,37 ± 2,16	
0,5 mg/ml								
(2)	100	66	46,87 ± 1,35		100	60	36,99 ± 0,96	
1 mg/ml								
(3)	100	63	41,39 ± 1,05	1-3,4,5*	100	49	30,22 ± 0,65	1-2,3,4,5*
1,5 mg/ml				2-3,4,5*				2-3,4,5*
(4)	100	60	35,64 ± 1,09	3-5*	100	39	26,60 ± 0,53	3-5*
2 mg/ml								
(5)	100	56	32,81 ± 1,14		100	35	22,41 ± 0,52	
Regresyon düzeyi		R=-0,423				R=-0,633		

SH=Standart Hata

Bu çalışmada, *D. melanogaster*'in yabanıl soyuna ait dişi ve erkek popülasyonlarında ortalama ömür uzunluğu kontrol grubu ♀♀'inde 49,39±1,96 gün ve ♂♂'inde 51,37± 2,16 gün olarak hesaplanmıştır. TiO<sub>2</sub> uygulama grubunda ise ♀♀'de ortalama ömür uzunluğu 0,5 mg/ml'de 46,87±1,35 gün, 1 mg/ml'de 41,39±1,05 gün, 1,5 mg/ml'de 35,64±1,09 gün, 2 mg/ml'de 32,81±1,14 gün ve ♂♂'de 0,5 mg/ml'de 36,99±0,96 gün, 1 mg/ml'de 30,22±0,65 gün, 1,5 mg/ml'de 26,60±0,53 gün ve 2 mg/ml'de 22,41±0,52 gün olarak bulunmuştur (Tablo 6). Gruplar arası önem kontrolüne göre kontrol grubu ile deney grupları arasındaki farklar istatistik olarak  $p < 0,05$  düzeyinde önemlidir. Tablo 6'da ♀ popülasyonuna ait regresyon düzeyi R=-0,423 iken ♂ popülasyonunda bu değer R=-0,633 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 19. TiO<sub>2</sub> uygulanmış *D.melanogaster*'in yabancı soyunun ♀ ve ♂ popülasyonuna ait hayatta kalış eğrileri.

### ***D. melanogaster*'in Vestigial Mutant Soyuna Ait Dişi ve Erkek Popülasyonlarında Titanyum Dioksit Nanopartikülünün Ömür Uzunluğu Üzerine Etkileri**

Farklı konsantrasyonlarda TiO<sub>2</sub> NP'si *D. melanogaster*'in vestigial mutant soyuna ait ♀ ve ♂ popülasyonuna kronik olarak uygulanmış ve uygulama grupları ile kontrol gruplarına ait maksimum ömür uzunluğu değerleri hesaplanarak Tablo 7'de verilmiştir. Maksimum ömür uzunluğuna ait bu değerler, ♀ kontrol grubu için 66 gün, ♂ popülasyonu için de 63 gün olarak bulunmuştur. 0,5; 1,0; 1,5; 2,0 mg/ml TiO<sub>2</sub> NP uygulama gruplarında konsantrasyon artışına bağlı olarak vestigial mutant soyun maksimum ömür uzunluğu, ♀ popülasyonunda 66 günden sırasıyla 49, 39, 35, 32 güne; ♂ popülasyonunda da 42, 35, 32 ve 28 güne gerilemiştir. Uygulama gruplarına ait bu değerler, kontrol grupları ile istatistiki olarak karşılaştırıldığı zaman aradaki fark ♀ ve ♂ popülasyonları için  $p < 0,05$  düzeyinde önemli bulunmuştur. Maksimum ömür uzunluğuna ait değerler ile vestigial mutant soyuna ait ♀ ve ♂ popülasyonları için ayrı ayrı hayatta kalış eğrileri de çizilmiş ve Şekil 20'de verilmiştir.

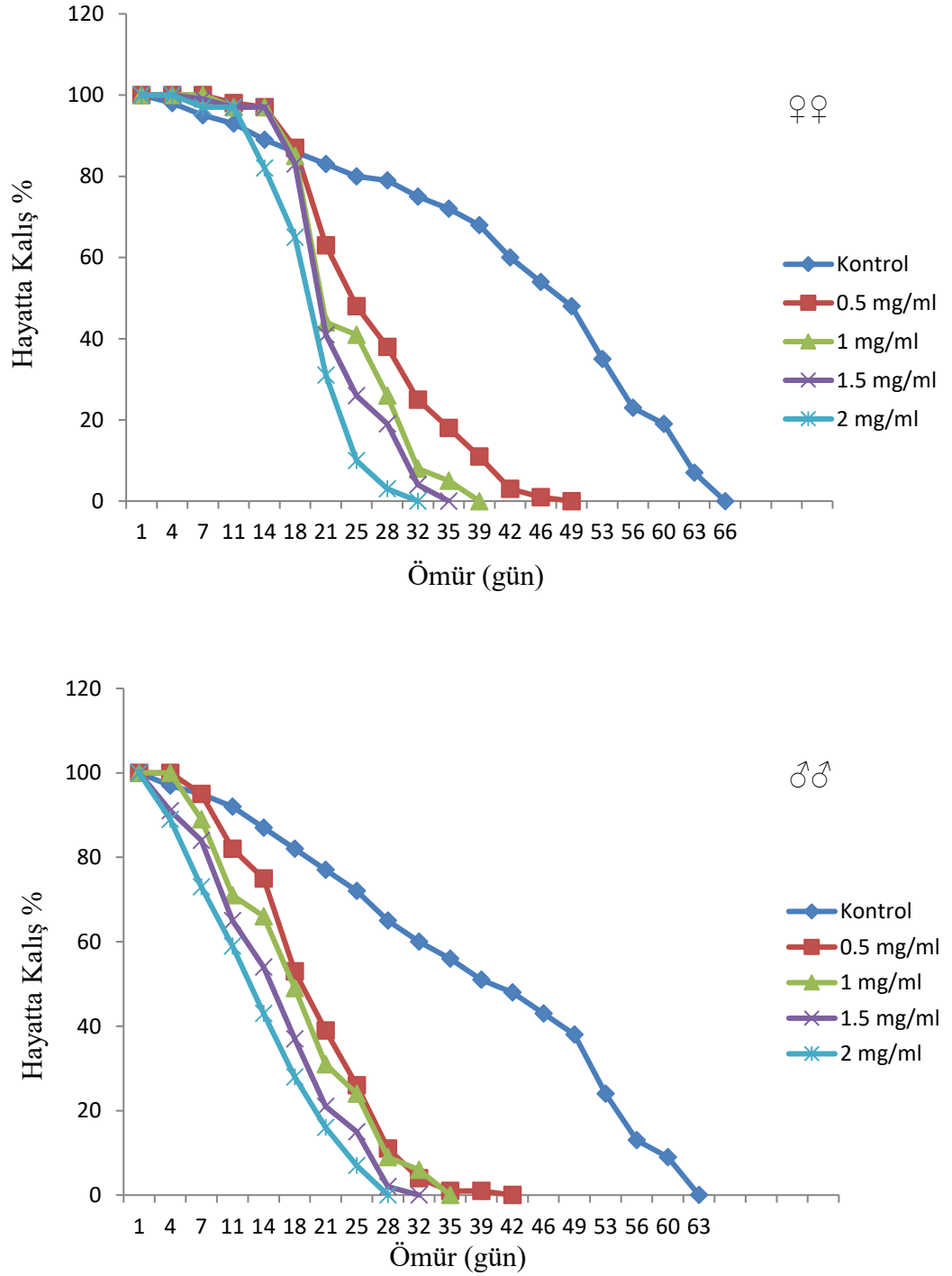
**Tablo 7.** TiO<sub>2</sub> NP'leri Uygulanmış *D.melanogaster*'in Vestigial Mutant Soyunun ♀ ve ♂ Popülasyonlarında Maksimum ve Ortalama Ömür Uzunluğunun Karşılaştırılması

Titanyum dioksit (TiO <sub>2</sub> )								
♀♀					♂♂			
Deney grupları	Birey sayısı	Maksimum ömür uzunluğu	Ortalama ömür uzunluğu±SH	Önem kontrolü*	Birey sayısı	Maksimum ömür uzunluğu	Ortalama ömür uzunluğu±SH	Önem kontrolü*
Kontrol								
(1)	100	66	44,41 ± 1,76		100	63	39,06 ± 1,76	
0,5 mg/ml								
(2)	100	49	27,86 ± 0,84		100	42	20,82 ± 0,75	
1 mg/ml								
(3)	100	39	24,81 ± 0,64	1-2,3,4,5*	100	35	19,47 ± 0,82	1-2,3,4,5*
1,5 mg/ml								
(4)	100	35	23,54 ± 0,55	2-4,5*	100	32	16,75 ± 0,76	2-4,5*
2 mg/ml								
(5)	100	32	20,68 ± 0,50	3-5*	100	28	14,77 ± 0,72	3-5*
Regresyon düzeyi		R=-0,569			R=-0,588			

SH=Standart Hata

TiO<sub>2</sub> NP'leri ♀ ve ♂ popülasyonlarında ortalama ömür uzunluğunu da düşürmüştür. Şöyle ki; artan konsantrasyona (0,5; 1,0; 1,5; 2,0 mg/ml) bağlı olarak ♀ popülasyonunda 27,86±0,84; 24,81±0,64; 23,54±0,55 ve 20,68±0,50 gün olarak hesaplanan ortalama ömür uzunluğu değerleri ♂ popülasyonunda 20,82±0,75, 19,47± 0,82, 16,75±0,76 ve 14,77±0,72 gün olarak bulunmuştur. Kontrol gruplarında ise bu değer ♀'de 44,41±1,76 gün, ♂'de ise 39,06±1,76 gündür. Ortalama ömür uzunluğu bakımından uygulama gruplarının kendi

aralarındaki ve kontrol grubuna göre karşılaştırılmasına dayalı önem kontrolleri de yapılmış ve gözlenen farkın istatistiki olarak  $p < 0,05$  düzeyinde önemli olduğu belirlenmiştir (Tablo 7). Ayrıca her iki popülasyon için regresyon düzeyi de hesaplanmış ve ♀ popülasyonu için bu değer  $R = -0,569$  ve ♂ popülasyonu için de  $R = -0,588$  olarak bulunmuştur.



Şekil 20. TiO<sub>2</sub> uygulanmış *D.melanogaster*'in *vestigial* mutant soyunun ♀ ve ♂ popülasyonuna ait hayatta kalış eğrileri.

#### ***D.melanogaster*'in Yabanıl ve Mutant Soylarında Titanyum Dioksit Nanopartikülüne Bağlı Olarak Ömür Uzunluğunda Meydana Gelen Değişikliklerin Karşılaştırılması**

Elde edilen verilere göre, *D.melanogaster*'in yabanıl ve mutant soylarına ait ♀ ve ♂ popülasyonlarında, TiO<sub>2</sub> NP uygulamasına bağlı olarak maksimum ve ortalama ömür uzunluğunun kontrol grubuna göre istatistiki olarak önemli düzeyde ( $p<0,05$ ) gerileme gösterdiği belirlenmiştir. Her iki soya ait uygulama gruplarının tümünde gerileme olmasına rağmen yalnızca en yüksek uygulama grubu olan 2,0 mg/ml göz önüne alındığı zaman bile TiO<sub>2</sub> NP'sinin ömür uzunluğu üzerindeki etkisi son derece dikkat çekicidir (Tablo 6 ve Tablo 7). Şöyle ki; Maksimum ömür uzunluğu yabanıl soyun kontrol grubunda ♀♀'ler için 77 ve ♂♂'inde 76 gün iken bu değerler *vestigial* mutant soyun ♀♀'inde 66 ve ♂♂'inde 63 gündür. Ancak 2,0mg/ml uygulamasında yabanıl soyun ♀ popülasyonunda 56 gün olan maksimum ömür uzunluğu, *vestigial* mutant soyda 32 gün; ♂ popülasyonunda ise bu değer 35 ve 28 gün olarak tespit edilmiştir.

Yine tüm TiO<sub>2</sub> NP uygulamalarında yabanıl soyların ortalama ömür uzunluğunun *vestigial* mutant soylarına göre hem ♀ hem de ♂ popülasyonlarında daha uzun olduğu gözlenmiştir. Her iki soya ait uygulama grupları birbiriyle karşılaştırıldığı zaman *vestigial* ♀ ve ♂ bireylerin ortalama ömür uzunluğundaki kısalmanın çok belirgin olduğu açıkça görülmektedir (Tablo 7, Grup no. 2-5). Örneğin; ortalama ömür uzunluğu en yüksek konsantrasyonda (2,0 mg/ml) yabanıl ve *vestigial* soyların ♀♀'inde sırasıyla 32,81±1,14 günden 20,68±0,50 güne gerilemişken ♂♂'de bu değer 22,41±0,52 günden 14,77±0,72 güne kadar düşmüştür.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Dünyada hızla büyümekte olan nanoteknoloji ve nanoteknolojik uygulamalar insan hayatının kolaylaştırılabilmesi için farklı sektörlerde muazzam bir şekilde kullanılmaktadır. Örneğin; elektronik ve bilgisayar teknolojileri alanında elektronik cihazlarda nano kalıcı bilgisayar belleği imalatı, nanoteknolojik pil üretimi, malzeme ve imalat sektöründe atomik ve moleküler boyutlarda malzemelerin yapımı ve konvansiyonel (alışılabilir) metotlar ile elde edilen malzemelere göre daha sağlam ve hafif maddelerin üretilmesi, çevre dostu ulaşım sistemleri, daha temiz çevre için hem yakıt tasarrufu hem de karbon salınımının azaltılabilmesi için akaryakıtta nanoteknolojik prosedürlerin kullanılması, tıp biliminin karşılaştığı en önemli hastalıklar arasında gösterilen kanser ve kanserli hücrelerin yok edilmesi ve ameliyatlarda kullanılabilecek nanorobotların geliştirilmesi, mutfak araç ve gereçleri için su ve kir tutmayan kendi kendini temizleyebilen akıllı yüzeyler, tekstil sektöründe yine su ve kir tutmayan, kırışmayan kumaşların üretimi, sporcu giysilerinde ter atabilen, ıslanmayan, çabuk kuruyan, hafif, kışın üşütmeyen ve yazın serin tutan ürünlerin, itfaiyeciler için yanmaz giysilerin ve askeri alanda UV ışınlarına, mikroorganizmalara karşı daha güvenle kullanılabilecek akıllı üniformaların imal edilmesi, bio-görüntüleme, biyoteknoloji, ilaç ve tarım sektörlerinde kullanılan ürünler bu alandaki gelişmelerin sonucudur.

Ayrıca kişisel bakım ürünlerinde de gümüş, fulleren, altın, silika, çinko oksit, mika, titanyum, bakır, platin, alüminyum gibi nano malzemeler kullanılmaktadır. Bu malzemeler güneş kremleri, spreyli parfümler, diş macunları (kalsiyum fosfat ve apatitler), gündüz ve gece kremleri (altın ve gümüş NP'ler), yaşlanma karşıtı kremler (fullerenler), makyaj malzemeleri (volkanik küller ve sentetik üretilmiş NP'ler), vücut losyonları, şampuanlar ve masaj yağlarının (silisyum dioksit, kalsiyum oksit ve magnezyum oksit NP'ler) içeriklerinde bulunmaktadır (Fytianos *et al.* 2020). Bazı kozmetik ürünlerde bulunan örneğin aerosollerdeki NP'ler gözler ve solunum yoluyla akciğerleri, vücuttaki kesitler veya lezyonlardan vücuda dahil olabilen NP'ler (TiO<sub>2</sub> gibi) ise dolaşım sistemi yoluyla tüm vücudu etkilerler. Diş macunlarında bulunan NP'ler oral yolla ya da kremler de bulunan NP'ler temas/değme yoluyla vücuda doğrudan alınıp farklı doku ve organlarda çoğunlukla çözünürler (Xia *et al.* 2008) ya da çözünmez ve birikerek (fullerenler gibi) enfeksiyon ve hücre dejenerasyonu şeklinde zararlı etkilerini gösterebilirler (Yao *et al.* 2015).

Kozmetik ürünler gibi gıda sektöründe de sıklıkla nanoteknolojik yöntemler kullanılmaktadır. Özellikle Ag, ZnO, CuO ve TiO<sub>2</sub> NP'leri antimikrobiyal özelliklerinden dolayı gıdaların raf ömrünün uzatılabilmesi için ve patojenlere karşı koruyucu ambalajlarda kullanılmaktadır (Dağ 2014). Ayrıca gıdalar NP ilavesiyle aroma, renk ve tekstür bakımından albenili hale getirilmektedir (Espitia *et al.* 2012). Böylece gıdaların kalitesi ve güvenilirliği sağlanmış olmaktadır. Üstelik günümüzdeki hızlı yaşam temposu bu tarz hazır gıdaları hayatımızın ayrılmaz parçası haline getirmiştir. Ancak koruyucu ambalajlara ilave edilmiş NP'ler, doğrudan temas halinde gıdalara bulaşabilecek ve bu ürünlerin insanlar tarafından tüketilmesi de çeşitli sağlık risklerine neden olabilecektir.

NP'lerin farklı kullanım alanları için sayılan yararlarının yanı sıra insan sağlığı üzerinde ne gibi toksik etkilerinin olabileceği ve ürünlerde kullanılan NP'lerin hangi oranlarda toksik etki meydana getirebileceği konularında tam bir açıklama bulunmadığını da belirtmemiz gerekmektedir. Bu bakımdan böylesine farklı sektörlerde kullanılan NP'lerin canlılar ve çevre için "risk faktörü" olup olmadığının farklı test yöntemleri ile incelenmeleri de son derece önem kazanmaktadır. Ancak farklı NP'lerin etkilerinin belirlenebilmesi için net bir prosedür olmadığını da literatür bilgilerinde görmekteyiz. Konu ile ilgili olarak dikkate alınması gereken parametrelerden bir diğeri belki de en önemlisi vücuda alınan NP'nin doz-süre etkileşimidir. Sunulan bu tez çalışmasının çıkış noktası da bu son parametre olmuştur.

Çalışmamızda *D. melanogaster*'in yabanıl ve mutant soylarında ZnO, CuO ve TiO<sub>2</sub> NP'lerinin ömür uzunluğu/yaşlanma üzerine etkileri araştırılmıştır. Yaşlanmanın en genel tanımı "fizyolojik bütünlük ve işlevdeki düşüştür". Yaşlanmanın diğer bir tanımı ise "genetik program ile düzenlenen, canlıyı yapısal ve işlevsel değişikliklerle ölüme götüren olayların toplamıdır". Bu tanımlardan yola çıkılarak "yaşlanma süreklilik gösteren biyolojik bir süreç ve genetik olaylar dizisidir. Yaşlanma sürecinde canlının ömür uzunluğu üzerinde sadece bir gen değil poligenler etkili olmaktadır" diyebiliriz. Kirkwood (2005)'a göre, *C. elegans* gibi organizmalarda ömür uzunluğunu etkileyen çok sayıda gen bulunmaktadır. Bu açıklama ile bizim bu düşüncemiz son derece uyumludur.

Ancak ömür uzunluğunun çevresel etkenlerden de asla soyutlanamadığını söylememiz gereklidir. Yaşlanma biyolojisi çalışan ilk gerontologlardan birisi olan Maynard-Smith (1966) yaşlanmayı deneysel olarak gösterebilmek için genel bir ilke benimsemiştir. Bu ilkeye göre, canlıya ait popülasyonun hayat tablosu oluşturulur ve elde edilen verilere göre hayatta kalış eğrisi çizilir. Eğer eğri dikdörtgen ise "popülasyon yaşlanmaktadır ve zamana bağlı olarak ölüm oranında artış var" demektir. Canlıya ait popülasyonun hayat tablosu, yaşlanma olayının ve sürecinin ölçülebilir bir yansımasıdır. O halde "yaşlanma hem genotipik hem de çevresel

bileşenlerin toplamıdır ve çevresel bileşenlerde doz-süre etkileşimine dayalı olarak meydana gelebilecek kantitatif değişiklikler bu süreci hızlandırabilmektedir” diyebiliriz.

Bu konuda yapılan çalışmalarda, *D. melanogaster*'in yabancı soylarının mutant soylara göre daha uzun ömürlü olduğu gözlenmiştir (Bozcuk 1981). Yaşlanma sürecinde ömür uzunluğunun bir genetik kontrol mekanizmasına sahip olduğu da mutant türler üzerinde yapılan başka çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Bu çalışmalardan birisi Unlü and Bozcuk (1979) tarafından yapılmış ve *Drosophila*'nın yabancı bireyleri ile beyaz gözlü (white eyes), kısa kanatlı (miniature), çatal kıllı (forked) *wmf* mutant bireylerinin çaprazlanması sonucunda meydana gelen F<sub>1</sub> melezlerinin ömür uzunluğunun yabancı ve mutant bireylere göre arttığı gözlenmiştir. Bu sonuç, ömür uzunluğunun genetik olarak kontrol edildiğini açıklamaktadır. Ömür uzunluğunun mutant bireylere göre artmış olması da heterozisi ifade etmektedir. (heterozigot genotipin üstünlüğü, melez gücü, genetikte birleşen iki farklı türe ait melezlerin atalarına göre kazandıkları üstünlük). O halde “F<sub>1</sub> melezlerinin heterozigot genetik yapıya yani iki atasal bireyin gen hattına ve yeni enzimlere sahip olmaları, onların çevresel şartlara adaptasyonlarının daha iyi olması ile ilişkilendirilmiştir” diyebiliriz. Ancak F<sub>1</sub> melezlerinin kendileştirmesi ile sürdürülen çaprazlama sonucu oluşan F<sub>2</sub> hibridlerinin ömür uzunluğunun F<sub>1</sub> melezlerine göre daha kısa olduğu da gözlenmiştir. Bu durum ise bize göre “transgresif varyasyonu” göstermektedir. Sonuç olarak, hibridizasyonun ömür uzunluğunda önemli artışa sebep olduğunu ve farklı genetik altyapıya sahip bireylerin daha uzun yaşadığı belirtilmiştir (Unlü and Bozcuk, 1979; Kirkwood 2005).

Sunulan bu çalışma bir bütün halinde değerlendirildiği zaman hem kontrol hem de deney gruplarının tümünde *vestigial* mutant bireylerin ömür uzunluğunun Oregon-R yabancı soylara göre daha kısa olduğu gözlenmiştir ve farklı çalışmalar olsa bile bu gözlediğimiz sonuçlar metodolojik olarak Bozcuk (1981)'un sonuçları ile uyumludur.

Biyolojik yaşlanma süreci genotipin denetimi altındadır. Bu nedenle farklı türlerde bu süre değişkendir. Hatta aynı türe mensup bireyler ve aynı türün eşeyleri arasında da değişkenlik göstermektedir. Ancak fotoperiyot, sıcaklık değişimleri, besin içeriği gibi değişen çevresel koşullar da ömür uzunluğu üzerinde sınırlandırıcı bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Örneğin *D. melanogaster*'in erkek ve dişi popülasyonlarında fotoperiyot koşullarının değişmesi, 12-24 saat gibi uzun süre aydınlık ortamda bırakılma metabolik hızı değiştirmiş ve ömür uzunluğu her iki popülasyonda da kontrol grubuna göre kısalmıştır (Koç 1998). *Drosophila*'nın yine erkek ve dişi popülasyonlarında 4 °C gibi düşük (Ayar *et al.* 2009) ya da 32,5 °C gibi yüksek sıcaklık, metabolizma hızını değiştirerek kısa ömür uzunluğuna sebep olabilmektedir (Norry and Loeschcke 2002). Yapılan bir diğer

çalışmada, besi ortamında metabolik atıkların olmaması *D. melanogaster*'in erkek ve dişi popülasyonlarında ömür uzunluğunu artırırken metabolik atıklar ömür uzunluğu üzerinde negatif etki oluşturmuştur (Simmons and Bradley 1997). Yalnızca SDB ile beslenen *D. melanogaster*'in ergin bireylerinde normal gelişim süreci ve düşük ölüm hızı görülürken SDB+tek hücre proteini (Uysal *et al.* 2002) veya SDB+*Stachys lavandulifolia* (tüylü dağ çayı) (Altun *et al.* 2011) gibi besiyerini zenginleştirici unsurlar ömür uzunluğunu kontrol grubuna göre uzatmaktadır. Ömür uzunluğunu etkileyen bir diğer faktör ise anasal yaş olup *D. melanogaster*'in hiç çiftleşmemiş bakire (virgin) bireyleri, yumurtlayan dişi bireylere göre daha uzun ömürlüdürler (Tatar and Promislow, 1997). Tüm bu literatür bilgileri göz önüne alınarak çalışmamızda popülasyonların ömür uzunluğunu etkileyebilecek iç ve dış çevresel faktörler (anasal yaş, besin, sıcaklık, metabolik atıklar ve karanlık koşullar gibi) stabil tutulmuştur (Bölüm 3.1.1). Böylece ömür uzunluğunu etkileyecek tek değişken, SDB'ye farklı dozlarda katılan ZnO, CuO ve TiO<sub>2</sub> NP'leri olmuştur.

Günümüzde nanoteknolojinin sık kullanılmasının başlıca nedenleri, hacim ve gelişmiş yeni mekanik, elektrik, optik özellikler ile nano boyutta artan yüzey alanıdır. Özellikle artan yüzey alan, beklenmedik şekilde biyolojik sistemler ile etkileşimde bulunabilmektedir. Nano tabanlı uygulamalar sonucunda insanlar ve diğer canlılar, farklı yollar ile biyolojik sistemlere girebilen NP'lere maruz kalmaktadırlar. Sharma *et al.* (2009)'a göre, NP'lere bağlı olarak canlılarda gözlenebilen toksik, genotoksik ve sitotoksik etkiler, onların kimyasal bileşenlerine, sentezlenme yöntemlerine, boyut, şekil ve yüzey kaplamalarına bağlı olarak değişebilmektedir.

NP'lerden kaynaklan hücre içi ROT'lar, hücre biyokimyasını değiştirerek, DNA hasarına yol açmaktadır. ROT'lar DNA'nın yapısında bulunan pürin, pirimidin bazlarını ve DNA'nın şeker ve fosfat yapısını bozmaktadır. Bu bozunmaya dayalı olarak gerçekleşen sitotoksik ve genotoksik etkiler de ya klastojenik (kromozomlardaki yapısal hatalar) ya da anojenik (kromozomlardaki sayısal hatalar) olarak mutasyonlara sebep olmaktadır. Mutant hücre popülasyonlarının bir sonraki anormal hücre siklusunun sebebi olabileceğini, hücre döngüsü hatalarının da rejenerasyonu inhibe edeceği dolayısıyla yaşlanmanın kaçınılmaz olduğunu da göz ardı etmemek gerekir. NP kaynaklı oluşan ROT'lara dayalı olarak gerçekleşen lipid peroksidasyonu ile hücre membranının stabilitesinde meydana gelebilecek bozulmalar ve bunun sonucu oluşan malondialdehitin (MDA) mutajenik ve kanserojenik etkileri hücreyi ölüme götürmektedir (Sharma *et al.* 2009).

NP'ler toksisite açısından tartışmalı bir araştırma alanıdır. Ancak bu grubun ticari uygulamalarına sınırlı güvenlik düzenlemeleri getirilmekte ve toksikolojik çalışmalardan elde

edilen veriler ile bu düzenlemelerin iyileştirilmesine de çalışılmaktadır (Ahamed *et al.* 2010). Bir *in vivo* model organizma olan *D. melanogaster*, NP'ler ile ilişkili toksik ve genotoksik etkileri belirlemek amacı ile araştırmacılar tarafından uzun yıllardır kullanılmaktadır. Genetik çalışmalarda yaygın bir şekilde kullanılan *Drosophila*, insanlarda görülen kalıtsal hastalıkların araştırılmasında genetik ve moleküler yaklaşımların kullanılmasına güçlü veriler sağlamaktadır. Yaptığımız bu çalışmada da *D. melanogaster*'in Oregon-R yabanıl ve *vestigial* mutant türlerine ait erkek ve dişi popülasyonlarında ZnO, CuO ve TiO<sub>2</sub> NP'lerinin ömür uzunluğu üzerinde sınırlandırıcı etkiye neden oldukları belirlenmiştir (Bölüm 4). Benzeri bir çalışma Pompa *et al.* (2011) tarafından AuNP ile yapılmış ve kontrol grubunda 8 hafta olan ömür uzunluğunun doz artışına bağlı olarak kısaldığı ve 4 haftaya kadar gerilediği belirlenmiştir. Ancak ömür uzunluğuna dair sonuçlarımızı doğrudan karşılaştırabileceğimiz benzeri çalışmaların azlığından dolayı bulgularımız farklı organizmalara ait çalışmaların sonuçları ile karşılaştırarak değerlendirilecektir.

Çalışmalarımızda kullanmış olduğumuz ZnO, CuO ve TiO<sub>2</sub> NP'ler ile *D. melanogaster* üzerinde yapılan bir başka çalışmada, somatik mutasyonlarda ve Comet testi ile de DNA hasarlarında artışın meydana geldiği gözlenmiştir. Ayrıca bu NP'lerin apoptoza neden olduğu da aynı çalışmada belirlenmiştir (Demir 2016). Aynı yazar ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada da bu kez soğan kök ucu hücreleri kullanılmıştır. Farklı dozlarda uygulanan (10, 100 ve 1000 µg/mL) ZnO ve TiO<sub>2</sub> NP'ler DNA kırıkları oluşturarak genotoksik etkiye sebep olmuştur (Demir *et al.* 2014).

Ag NP, kişisel bakım, ilaç dağıtımı ve biyomedikal uygulamalarda sıklıkla kullanılan ticari açıdan en çekici nano materyaller arasındadır. Geniş ticari uygulamaları nedeni ile bu NP'lerin potansiyel risklerinin değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Ahamed *et al.* (2010) tarafından yapılan çalışmada, 24 saat uygulanan Ag NP'nin *D. melanogaster*'de ısı şoku proteini (Hsp 70) miktarını artırdığı belirlenmiştir ki bu protein ağır metaller ve farklı kimyasal maddelere maruziyete bağlı stres durumunda artmaktadır ve hücrel hasarın biyobelirteci olarak kabul edilmektedir. Aynı zamanda Hsp70'in artan miktarı ile *D. melanogaster*'de oksidatif stres de indüklenmiştir. Oksidatif stresin göstergesi ise lipid peroksidasyonuna bağlı olarak oluşan son ürün MDA miktarının kontrol grubuna göre yüksek olmasıdır. Ayrıca glutatyon (glutatyon, glutamin, glisin ve sistein a.a'lerinden oluşan ve hücrelerde üretilen bir antioksidandır. Miktarında ki azalma çevresel toksinler ve stres gibi bir dizi faktöre bağlı olabilmektedir) seviyesinin azalmış olması Ag NP'nin toksik etkisine atfedilirken süperoksit dismutaz ve katalaz enzim seviyelerinin artması da toksisiteye karşı cevap olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın bir diğer parametresi ise *D. melanogaster*'in

larval dokularında apoptozun göstergesi olan kaspaz-3 ve kaspaz-9 enzimlerinin salınmış olmasıdır (bu enzimler solucanlardan insanlara kadar pek çok organizmada bulunan büyük bir proteaz ailesidir ve aktif merkezlerinde sistein a.a taşırlar). Braydich-Stolle *et al.* (2005) tarafından yapılan çalışmada, Ag NP'nin fare spermatogonium kök hücre hattındaki sitotoksik etkileri de doz ve süre etkileşimi arttıkça nekroz ve apoptoz şeklinde gözlemlenmiştir.

Antimikrobiyal özellikleri ile bilinen CuO NP'leri tıpkı *Drosophila*'da olduğu gibi insan epidermal hücrelerinde de oksidatif strese bağlı olarak hücre canlılığında azalmaya ve DNA hasarında artışa neden olmuştur (Alarifi *et al.* 2013). Karlsson *et al.* (2008) tarafından yapılan bir başka çalışmada, CuO, TiO<sub>2</sub>, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ve ZnO NP'lerinin sitotoksik etkilerini belirlemek amacıyla insan akciğer epitel hücreleri bu NP'lere maruz bırakılmıştır. Bütün NP'ler DNA hasarı oluşturarak sitotoksik etkili olurken en yüksek sitotoksik etkiye CuO NP'leri sebep olmuştur. Aynı yazara göre, sitotoksik etki CuO'dan salınan Cu iyonlardan değil parçacıkların oksidatif hasara neden olarak hücrede reaktif oksijen türlerini artırmasından kaynaklanmaktadır. Güneş kremlerinde sık kullanılan TiO<sub>2</sub> NP'lerinin toksik etkileri de insan dermal fibroblastlarında da araştırılmıştır. 10-100 nm boyutundaki TiO<sub>2</sub> NP'leri fotonların etkisi ile ROT'ları oluşturmuştur. Tiano *et al.* (2010)'a göre, UV ışığını absorblayan TiO<sub>2</sub> NP'ler hidrojen peroksit, serbest hidroksil radikalleri ve süper oksit anyon radikallerinin oluşumunu kataliz ederek toksisiteyi uyarmaktadır.

Hong *et al.* (2014) tarafından gebe sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, ZnO NP'nin embriyo üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Farklı dozlarda ve oral olarak verilen NP'nin uygulama gruplarında emriyonik gelişim bozukluklarına, plasenta ve korpus luteum miktarında azalmaya ve fetüs ölümlerine sebep olduğu görülmüştür. ZnO NP'lerin fareler üzerindeki bir diğer *in vivo* etkisi, intranasal (burun yoluyla) uygulama sonucu hücre içi reaktif oksijen salınımı ile birlikte bağışıklık hücrelerinin ölümüne neden olmasıdır (Johnson *et al.* 2015). Gıda ürünlerinde, kozmetik ve boyalarda sık kullanılan TiO<sub>2</sub> NP'lerin farelerde *in vivo* akut toksisitesi araştırıldığı zaman histopatolojik incelemeler sonucunda akciğer damar sisteminde trombozise, dalakda lezyonlara ve karaciğer hücrelerinde nekroz, fibrozis ve apoptoza neden olduğu belirlenmiştir (Chen *et al.* 2009). Di Bucchianico *et al.* (2013) tarafından yapılan bir başka çalışmada, CuO NP'lerinin doz artışına bağlı olarak farelerde oksidatif strese dayalı olarak lenfosit hücrelerinde DNA hasarına neden olduğu Comet testi ile belirlenmiştir. Yine aynı çalışmada lenfosit hücrelerinde MN artışı ile canlı/ölü hücrelerin belirlenmesinde kullanılan Metabolik Tetrazolium Testi (MTT) ile hücre canlılığın azaldığı da tespit edilmiştir. CuO NP'leri fare nöroblastoma hücrelerine *in vitro* olarak uygulandığı zaman da MN frekansında artış ve DNA fragmentasyonu gözlenmiştir (Perreault *et al.* 2012).

Memeli hücrelerinde gözlenen bu türlü genotoksik etkiler, CuO NP'lerin biyosidal özellikleri ile ilişkilendirilmektedir. NP'lerin *in vivo* toksik etkilerini belirlemek için sıçanlar inhalasyon (soluma) yoluyla CuO NP'ye maruz bırakılmışlardır. 5 gün boyunca farklı dozlarda NP'lere maruz kalan sıçanlarda akciğer enflamasyonu ve sitotoksosite gözlenmiştir (Gosens *et al.* 2016). Akciğerlerdeki alveolar iltihaplanmaya bağlı olarak bronko-alveolar sıvıda sitokinlerin (sitokinler, hayvan ve bitki hücrelerinde üretilen, hücrelerin birbirleriyle iletişimini sağlayan protein ve peptidlerin bir grubudur. Bağışıklık sistemi bir patojenle savaşırken, T hücresi ve makrofaj gibi bağışıklık sistemi hücrelerine sinyal vererek onların enfeksiyon bölgesine gitmelerini sağlarlar) miktarında artış gözlenmesi de Gosens *et al.* (2016) tarafından enflamatuvar yanıtın oluşması olarak değerlendirilmiştir.

Şu ana kadar sunulan çalışmalardan oldukça farklı bir başka çalışma Pinherio *et al.* (2013) tarafından sucul ortamlarda yaşayan *Lemna minör* (su mercimeği) ve *D.magna* ile yapılmış ve farklı dozlarda (1,4; 2,8 ve 11,25mg/L) uygulanan TiO<sub>2</sub> NP'nin *D. magna*'da bağırsaklarda biriktiği, *L. minör*'de ise kök ve yapraklarda lokalize olduğu belirlenmiştir. Her iki organizma açısından yaşamı sınırlandırıcı bir faktör olarak kabul edilen bu NP'nin akuatik tüm canlılar için risk oluşturabileceği de Pinheiro *et al.* (2013) tarafından ifade edilmiştir.

Yapılan tüm bu çalışmaların sonuçları bizim sonuçlarımız ile son derece uyumludur. Ortak bir payda da şunu söyleyebiliriz ki, insanlar için farklı hücre hatlarıyla yapılan çalışmalar da dahil olmak üzere farklı organizmalarda farklı NP'ler toksik, sitotoksik, mutajenik ve genotoksik potansiyele sahiptirler. Fakat NP'ler ile canlıların etkileşimleri esnasında oluşan moleküler mekanizma, tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte en yaygın toksik mekanizma, "NP uygulaması ile ROT oluşumunun uyarılması" şeklinde kabul edilmektedir. NP'lerin boyut, şekil, yüzey alanı ve yüzey aktivitesi gibi özelliklerine bağlı olarak oluşan ROT'lar, antioksidan savunma mekanizmasını engelleyerek hücre hasarına ve ölümüne neden olabilmektedirler (Schrand *et al.* 2010; Shvedova *et al.* 2012). Ayrıca yukarıda saymış olduğumuz özellikleri ile doğal, antropojenik ve endüstriyel olarak oluşan NP'ler, canlılara deri, mide, akciğer ve bağırsak gibi giriş noktalarından dahil olabilmekte ve toksisitede önemli rol oynamaktadırlar. Canlı vücuduna ulaşan NP'ler kılcal damarlar ile organlara oradan dokulara, hücrelere ve hücreyel organellere erişebilmektedirler (Hall *et al.* 2007). Hücre içinde ZnO, CuO ve TiO<sub>2</sub> NP'den salınan Ti, Cu ve Zn gibi geçiş metal iyonları, hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve süperoksit (O<sub>2</sub>) anyonu gibi metabolik oksijen ürünlerinden hidroksil (OH<sup>-</sup>) radikaline dönüşüme sebep olmaktadır. Zaten DNA'nın yapısına zarar veren en önemli serbest radikal de OH<sup>-</sup> radikalidir.

Özellikle metal tabanlı NP'lerin boyutları küçüldükçe toksisitesinde artış gözlenmektedir. Hücre içindeki bu NP'ler, mitokondriyal membranı geçip solunum zincirinin dengesini bozmakta ve mitokondriyal hasara neden olmaktadır (Risom *et al.* 2005).

Canlı organizmaların dokularında kontrollü ve sürekli bir şekilde antioksidanlar ve serbest radikaller oluşmaktadır. Hücre içi enerji üretimi sonrası oluşan serbest radikallerin miktarının normal düzeyde tutulabilmesi için antioksidanlar tarafından nötralize edilmeleri gerekir. Eğer serbest radikallerin üretimi ile vücudun onlarla mücadele kabiliyeti arasındaki dengesizlik varsa yani antioksidanlar oksidanları nötralize etmede yetersiz kalırsa oksidatif stres oluşur. Bu durumdan da en çok proteinler, karbonhidratlar, lipitler, enzim ve nükleik asitler etkilenirler (Clarkson and Thompson 2000). Ancak serbest radikallerin miktarı, insanlarda, *Drosophila*'da ve birçok organizmada süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), indirgenmiş glutatyon (GSH), glutatyon redüktaz (GR) ve metionin sülfoksit redüktaz (MSR) gibi enzimler sayesinde dengede tutulabilmektedir.

Serbest radikaller, hücre membranında bulunan fosfolipitler ile reaksiyona girerek lipid peroksidasyonunu başlatmaktadır. Lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan malondialdehit, membrana bağlı enzimleri etkisiz hale getirmekte (Goulart *et al.* 2005), DNA'da mutasyona, bazı genetik hastalıklara ve hatta kansere yol açabilmektedirler. Serbest radikaller proteinleri sahip oldukları amino asit bileşiklerine göre de etkilemektedirler. Özellikle tirozin, metionin ve sistein aminoasitlerinden oluşan proteinler serbest radikallerden kolayca etkilenebilmektedirler. Amino asitlerde meydana gelen modifikasyonlar da yanlış katman oluşumlarına ve yanlış kompleks oluşumuna neden olabilmektedirler. Hücre ölümlerinin aslı sebebi ise nükleik asitlerin serbest radikaller ile reaksiyona girmesinden kaynaklanmaktadır. Oksidatif stres sonucu DNA'da baz modifikasyonları, DNA dizilerinin kopması veya yer değiştirmesi de mutasyonlara neden olabilmektedirler (Karasu 2008). NP'lerin toksisitesine bağlı olarak oluşan oksidatif stres, hücre canlılığının azalması, hücre büyümesinin sınırlandırılması gibi etkilerin sonucunda canlıyı ölüme götürmektedirler (Ng *et al.* 2017).

Bu tez çalışması kapsamında *D. melanogaster*'in yabanıl ve mutant türlerinin dişi ve erkek popülasyonlarında ortalama ve maksimum ömür uzunluğu bakımından gözlenen kısaltmaların NP'ler tarafından indüklenen oksidatif strese bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü yaşlanma teorilerinden birisi olan serbest radikal teorisinde, herhangi bir nedenle miktarı artan oksidanlar, radikal süpürücüler tarafından elümine edilemezlerse yukarıda bahsedilen sebeplerle hücrede meydana gelen bozunmalar canlıyı ölüme götürürken yaşanan birey kayıpları da popülasyonun yaşlanması olarak değerlendirilebilmektedir.

## KAYNAKLAR

- Adam, N., Vergauwen, L., Blust, R. and Knapen, D., 2015. Gene transcription patterns and energy reserves in *Daphnia magna* show no nanoparticle specific toxicity when exposed to ZnO and CuO nanoparticles. *Environmental Research*, 138, 82-92.
- Agrawal, A. and Sahu, K. K., 2006. Kinetic and isotherm studies of cadmium adsorption on manganese nodule residue. *Journal of Hazardous Materials*, 137(2), 915-924.
- Ahamed, M., Posgai, R., Gorey, T. J., Nielsen, M., Hussain, S. M. and Rowe, J. J., 2010. Silver nanoparticles induced heat shock protein 70, oxidative stress and apoptosis in *Drosophila melanogaster*. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 242(3), 263-269.
- Alarifi, S., Ali, D., Verma, A., Alakhtani, S. and Ali, B. A., 2013. Cytotoxicity and genotoxicity of copper oxide nanoparticles in human skin keratinocytes cells. *International Journal of Toxicology*, 32(4), 296-307.
- Altun, D., Uysal, H., Aşkın, H. and Ayar, A., 2011. Determination of the effects of genistein on the longevity of *Drosophila melanogaster* Meigen (Diptera; Drosophilidae). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 86(1), 120-123.
- Ankamwar, B., 2012. Bionano frontier. International Conference on Environment and Humanity, Colombo, Srilanka.
- Ambrecht, H. J., 2001. The biology of aging. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 138(4), 220-225.
- Astefanei, A., Núñez, O. and Galceran, M. T., 2015. Characterisation and determination of fullerenes: a critical review. *Analytica Chimica Acta*, 882, 1-21.
- Auffan, M., Rose, J., Bottero, J. Y., Lowry, G. V., Jolivet, J. P. and Wiesner, M. R., 2009. Towards a definition of inorganic nanoparticles from an environmental, health and safety perspective. *Nature Nanotechnology*, 4(10), 634-641.
- Ayar, A., Uysal, H. and Altun, D., 2009. The effects of cold shock on the longevity in Oregon R wild *Vestigial* mutant of *Drosophila melanogaster* (Diptera:Drosophilidae). *Ekoloji*, 19 (74), 38-44.
- Başıbüyük, H. H., 2017. Biyogerontolojide güncel gelişmeler: yeni araştırma perspektifleri. *Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi*, 10(1), 51-59.
- Battal, D., Çelik, A., Güler, G., Aktaş, A., Yıldırımcan, S., Ocakoglu, K. and Çömelekoğlu, Ü., 2015. SiO<sub>2</sub> Nanoparticle-induced size-dependent genotoxicity—an *in vitro* study using sister chromatid exchange, micronucleus and comet assay. *Drug and Chemical Toxicology*, 38(2), 196-204.
- Baykara, T., 2016. Nanoteknolojiler Dünyasına Doğru. Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık, 437 p, Türkiye.
- Bhattacharya, K., Davoren, M., Boertz, J., Schins, R. P., Hoffmann, E. and Dopp, E., 2009. Titanium dioxide nanoparticles induce oxidative stress and DNA-adduct formation but not DNA-breakage in human lung cells. *Particle and Fibre Toxicology*, 6(1), 17.
- Biesalski, H. K., 2002. Free radical theory of aging. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 5(1), 5-10.

- Black, K. C., Wang, Y., Luehmann, H. P., Cai, X., Xing, W., Pang, B., Zhao, Y., Cutler, C. S., Wang, L. V., Liu, Y. and Xia, Y., 2014. Radioactive <sup>198</sup>Au-doped nanostructures with different shapes for *in vivo* analyses of their biodistribution, tumor uptake, and intratumoral distribution. *ACS Nano*, 8(5), 4385-4394.
- Blundell, G., Henderson, W. J. and Price, E. W., 1989. Soil particles in the tissues of the foot in endemic elephantiasis of the lower legs. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 83(4), 381-385.
- Bozcuk, A. N., 1981. Genetics of longevity in *Drosophila*: V. The specific and hybridised effects of rolled, sepia, ebony and eyeless autosomal mutants. *Experimental Gerontology*, 16(5), 415-427.
- Braydich-Stolle, L., Hussain, S., Schlager, J. J. and Hofmann, M. C., 2005. *In vitro* cytotoxicity of nanoparticles in mammalian germline stem cells. *Toxicological Sciences*, 88(2), 412-419.
- Brown, D. M., Wilson, M. R., MacNee, W., Stone, V. and Donaldson, K., 2001. Size-dependent proinflammatory effects of ultrafine polystyrene particles: a role for surface area and oxidative stress in the enhanced activity of ultrafines. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 175(3), 191-199.
- Buzea, C., Pacheco, I. I. and Robbie, K., 2007. Nanomaterials and nanoparticles: sources and toxicity. *Biointerphases*, 2(4), 17-71.
- Can, M. İ. ve Aslan, A., 2014. Yaşlanmanın moleküler temelleri. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi*, 30(2), 107-112.
- Carmona, E. R., Inostroza-Blancheteau, C., Obando, V., Rubio, L. and Marcos, R., 2015. Genotoxicity of copper oxide nanoparticles in *Drosophila melanogaster*. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 791, 1-11.
- Caruthers, S. D., Wickline, S. A. and Lanza, G. M., 2007. Nanotechnological applications in medicine. *Current Opinion in Biotechnology*, 18(1), 26-30.
- Chandra, H., Patel, D., Kumari, P., Jangwan, J. S. and Yadav, S., 2019. Phyto-mediated synthesis of zinc oxide nanoparticles of *Berberis aristata*: Characterization, antioxidant activity and antibacterial activity with special reference to urinary tract pathogens. *Materials Science and Engineering, C*, 102, 212-220.
- Chen, J., Dong, X., Zhao, J. and Tang, G., 2009. *In vivo* acute toxicity of titanium dioxide nanoparticles to mice after intraperitoneal injection. *Journal of Applied Toxicology*, 29(4), 330-337.
- Chen, Z., Meng, H., Xing, G., Chen, C., Zhao, Y., Jia, G. and Chai, Z., 2006. Acute toxicological effects of copper nanoparticles *in vivo*. *Toxicology Letters*, 163(2), 109-120.
- Cheon, J. and Lee, J. H., 2008. Synergistically integrated nanoparticles as multimodal probes for nanobiotechnology. *Accounts of Chemical Research*, 41(12), 1630-1640.
- Clarkson, P.M. and Thompson, H. S., 2000. Antioxidants: What role do they play in physical activity and health? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72 (2), 637-646.
- Clément, L., Hurel, C. and Marmier, N., 2013. Toxicity of TiO<sub>2</sub> nanoparticles to cladocerans, algae, rotifers and plants—effects of size and crystalline structure. *Chemosphere*, 90(3), 1083-1090.
- Colognato, R., Bonelli, A., Bonacchi, D., Baldi, G. and Migliore, L., 2007. Analysis of cobalt ferrite nanoparticles induced genotoxicity on human peripheral lymphocytes:

- comparison of size and organic grafting-dependent effects. *Nanotoxicology*, 1(4), 301-308.
- Corachan, M., Tura, J. M., Campo, E., Soley, M. and Traveria, A., 1988. Podoconiosis in Aequatorial Guinea. Report of two cases from different geological environments. *Tropical and Geographical Medicine*, 40(4), 359-364.
- Cui, Y., Wei, Q., Park, H. and Lieber, C. M., 2001. Nanowire nanosensors for highly sensitive and selective detection of biological and chemical species. *Science*, 293(5533), 1289-1292.
- Çalhan, R., 2012. Tekstil Nano Partiküllerinin Biyolojik Arıtma Sisteminde Davranışı ve Etkileri Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Denizli.
- Dağ, A., 2014. Nanoteknolojinin gıdalara uygulanması ve sağlık üzerine etkisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 42(2), 168-174.
- d'Almeida, G. A. and Schütz, L., 1983. Number, mass and volume distributions of mineral aerosol and soils of the Sahara. *Journal of Climate and Applied Meteorology*, 22(2), 233-243.
- Demir, E., Kaya, N. and Kaya, B., 2014. Genotoxic effects of zinc oxide and titanium dioxide nanoparticles on root meristem cells of *Allium cepa* by comet assay. *Turkish Journal of Biology*, 38(1), 31-39.
- Demir, E., 2016. Nanomateryallerin toksisite ve genotoksitate çalışmalarında bir *in vivo* model organizma olarak *Drosophila melanogaster* (meyve sineği)'in kullanılması. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 9(1), 01-11.
- Di Bucchianico, S., Fabbrizi, M. R., Misra, S. K., Valsami-Jones, E., Berhanu, D., Reip, P., Bergamaschi, E. and Migliore, L., 2013. Multiple cytotoxic and genotoxic effects induced *in vitro* by differently shaped copper oxide nanomaterials. *Mutagenesis*, 28(3), 287-299.
- Dolez, P. I., 2015. Nanomaterials definitions, classifications, and applications. *Nanoengineering*, doi.org/10.1016/B978-0-444-62747-6.00001-4.
- Dreaden, E. C., Alkilany, A. M., Huang, X., Murphy, C. J. and El-Sayed, M. A., 2012. The golden age: gold nanoparticles for biomedicine. *Chemical Society Reviews*, 41(7), 2740-2779.
- Dujon, B., Sherman, D., Fischer, G., Durrens, P., Casaregola, S., Lafontaine, I. and Goffard, N., 2004. Genome evolution in yeasts. *Nature*, 430(6995), 35-44.
- Erkoç, Ş., 2010. Nanobilim ve Nanoteknoloji. Orta Doğu Teknik Üniversitesi Toplum ve Bilim Merkezi, 4. Baskı, Ankara, Türkiye.
- Erkurt F.E., Balcı B. ve Turan E.S., 2018. İçme sularının dezenfeksiyonunda çinko oksit nanomateryalinin kullanımı. 4.Uluslararası Biyosidal Kongresi, İzmir.
- Ersöz, Ç. ve Altun Çolak, D., 2018. Meyve sineği larvalarında SiO<sub>2</sub> nanopartiküllerine bağlı toksisitenin araştırılması. *Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 11(2), 255-262.
- Espitia, P. J. P., Soares, N. D. F. F., dos Reis Coimbra, J. S., de Andrade, N. J., Cruz, R. S. and Medeiros, E. A. A., 2012. Zinc oxide nanoparticles: synthesis, antimicrobial activity and food packaging applications. *Food and Bioprocess Technology*, 5(5), 1447-1464.

- Falugi, C., Aluigi, M. G., Chiantore, M. C., Privitera, D., Ramoino, P., Gatti, M. A., Fabrizi, A., Pinsino, A. and Matranga, V., 2012. Toxicity of metal oxide nanoparticles in immune cells of the sea urchin. *Marine Environmental Research*, 76, 114-121.
- Federici, G., Shaw, B. J. and Handy, R. D., 2007. Toxicity of titanium dioxide nanoparticles to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): gill injury, oxidative stress, and other physiological effects. *Aquatic Toxicology*, 84(4), 415-430.
- Fernández-Moreno, M. A., Farr, C. L., Kaguni, L. S. and Garesse, R., 2007. *Drosophila melanogaster* as a model system to study mitochondrial biology. In *Mitochondria*, 33-49.
- Foroozandeh, P. and Aziz, A. A., 2018. Insight into cellular uptake and intracellular trafficking of nanoparticles. *Nanoscale Research Letters*, 13(1), 339, doi.org/10.1186/s11671-018-2728-6.
- Fred, H. and Timothy, J.B., 1997. An analysis of resource allocation in response to dietary yeast in *Drosophila melanogaster*. *Journal Insects Physiology*, 43(8), 779-788.
- Fusco, D., Colloca, G., Monaco, M. R. L. and Cesari, M., 2007. Effects of antioxidant supplementation on the aging process. *Clinical Interventions in Aging*, 2(3), 377-387.
- Fytianos, G., Rahdar, A. and Kyzas, G. Z., 2020. Nanomaterials in cosmetics: recent updates. *Nanomaterials*, 10(5), 979, doi.org/10.3390/nano10050979.
- Ghodake, G., Seo, Y. D. and Lee, D. S., 2011. Hazardous phytotoxic nature of cobalt and zinc oxide nanoparticles assessed using *Allium cepa*. *Journal of Hazardous Materials*, 186(1), 952-955.
- Gladyshev, V. N., 2014. The free radical theory of aging is dead. Long live the damage theory!. *Antioxidants and Redox Signaling*, 20(4), 727-731.
- Gogotsi, Y., Welz, S., Ersoy, D. A. and McNallan, M. J., 2001. Conversion of silicon carbide to crystalline diamond-structured carbon at ambient pressure. *Nature*, 411(6835), 283-287.
- Gong, S. and Cheng, W., 2016. One-dimensional nanomaterials for soft electronics. *Advanced Electronic Materials*, 3(3),1-29.
- Gosens, I., Cassee, F. R., Zanella, M., Manodori, L., Brunelli, A., Costa, A. L., Bokkers, B. G. H., de Jong, W. H., Brown, D., Hristozov, D. and Stone, V., 2016. Organ burden and pulmonary toxicity of nano-sized copper (II) oxide particles after short-term inhalation exposure. *Nanotoxicology*, 10(8), 1084-1095.
- Goulart, M., Batoreu, M.C., Rodrigues, A.S., Laires, A. and Rueff, J., 2005. Lipoperoxidation products and thiol antioxidants in chromium exposed workers. *Mutagenesis*, 20 (5), 311-315.
- Griffitt, R. J., Hyndman, K., Denslow, N. D. and Barber, D. S., 2009. Comparison of molecular and histological changes in zebrafish gills exposed to metallic nanoparticles. *Toxicological Sciences*, 107(2), 404-415.
- Grigore, M. E., Biscu, E. R., Holban, A. M., Gestal, M. C. and Grumezescu, A. M., 2016. Methods of synthesis, properties and biomedical applications of CuO nanoparticles. *Pharmaceuticals*, 9(4), 75-89.
- Hall, J. B., Dobrovolskaia, M. A., Patri, A. K. and McNeil, S. E., 2007. Characterization of Nanoparticles for Therapeutics. *Nanomedicine*, 2(6), 789-803.
- Hester, R.E. and Harrison R. M., 2007. *Nanotechnology: Consequences for Human Health and the Environment*. Royal Society of Chemistry, 134 p, USA.

- Hochella, M. F., Mogk, D. W., Ranville, J., Allen, I. C., Luther, G. W., Marr, L. C., McGrail, B. P., Murayama, M., Qafoku, N.P., Rosso, K.M., Sahai, N., Schroeder, P. A., Vikeslan, P., Westerhorf, P. and Yang, Y., 2019. Natural, incidental, and engineered nanomaterials and their impacts on the Earth system. *Science*, 363(6434), doi: 10.1126/science.aau8299.
- Hong, J. S., Park, M. K., Kim, M. S., Lim, J. H., Park, G. J., Maeng, E. H., Shin, H. J., Kim, M. K., Jeong, J., Park, J. A., Kim, J. C. and Shin, H. C., 2014. Prenatal development toxicity study of zinc oxide nanoparticles in rats. *International Journal of Nanomedicine*, 9(12), 159-171.
- Horton, M., Khan, A. and Maddison, S., 2006. Delivering nanotechnology to the healthcare, IT and environmental sectors—a perspective from the ‘London Centre for Nanotechnology’. *BT Technology Journal*, 24(3), 175-183.
- Hou, J., Liu, H., Wang, L., Duan, L., Li, S. and Wang, X., 2018. Molecular toxicity of metal oxide nanoparticles in *Danio rerio*. *Environmental Science and Technology*, 52(14), 7996-8004.
- Hughes, K. A., 1995. The evolutionary genetics of male life-history characters in *Drosophila melanogaster*. *Evolution*, 49(3), 521-537.
- Jeevanandam, J., Barhoum, A., Chan, Y. S., Dufresne, A. and Danquah, M. K., 2018. Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 9(1), 1050-1074.
- Jin, K., 2010. Modern biological theories of aging. *Aging and Disease*, 1(2), 72-74.
- Johnson, B. M., Fraietta, J. A., Gracias, D. T., Hope, J. L., Stairiker, C. J., Patel, P. R., Mueller, Y. M., McHugh, M. D., Jablonowski, J. L., Wheatley, M. A. and Katsikis, P. D., 2015. Acute exposure to ZnO nanoparticles induces autophagic immune cell death. *Nanotoxicology*, 9(6), 737-748.
- Karasu, Ç., 2008. Biyolojik oksidasyon ve yaşlanma. *Türkiye Klinikleri Kozmetik Dermatolojileri*, 1(2), 51-57.
- Karlsson, H. L., Cronholm, P., Gustafsson, J. and Moller, L., 2008. Copper oxide nanoparticles are highly toxic: a comparison between metal oxide nanoparticles and carbon nanotubes. *Chemical Research in Toxicology*, 21(9), 1726-1732.
- Karlsson, H. L., Gustafsson, J., Cronholm, P. and Möller, L., 2009. Size-dependent toxicity of metal oxide particles—a comparison between nano-and micrometer size. *Toxicology Letters*, 188(2), 112-118.
- Kasimoglu, C. and Uysal, H., 2015. Mutagenic biomonitoring of pirethroid insecticides in human lymphocyte cultures: Use of micronuclei as biomarkers and recovery by *Rosa canina* extracts of mutagenic effects. *Pharmaceutical Biology*, 53(5), 625-629.
- Kaya, N., Turna, F., Demir, E. ve Kaya, B., 2012. Çinko oksit ve titanyum dioksit nanopartiküllerinin *Allium cepa* kök meristem hücrelerindeki genotoksik etkilerinin komet yöntemi ile araştırılması. 21. Ulusal Biyoloji Kongresi, Ege Üniversitesi, İzmir.
- Khan, I., Saeed, K. and Khan, I., 2019. Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(7), 908-931.
- Kızılet, H. ve Uysal, H., 2012. Ergin *Drosophila*'nın ömür uzunluğunda kronik zeralenon alımına bağlı olarak toksisitenin uyarılması. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 43(1), 1-5.
- Kirkwood, T.B.L., 2005. Understanding the Odd Science of Aging, *Cell*, 120(4), 437-447.

- Koç, Y., 1998. Fotoperiyot ve Besin Çeşidinin *Drosophila melanogaster*'in Gelişim Süresi, Ergin Hayat Süresi, Verim ve Eşey Oranına Etkisi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Samsun.
- Kumar, C. S., 2009. Nanostructured Oxides. John Wiley and Sons, 532 p, USA.
- Kumari, M., Khan, S. S., Pakrashi, S., Mukherjee, A. and Chandrasekaran, N., 2011. Cytogenetic and genotoxic effects of zinc oxide nanoparticles on root cells of *Allium cepa*. Journal of Hazardous Materials, 190(1-3), 613-621.
- Kutluyer, F. ve Aksakal, E., 2013. Sucul model organizmalar ve biyoteknolojide kullanımı. Anadolu Tarım Bilimleri Dergisi, 28(2), 101-107.
- Lam, C. W., James, J. T., McCluskey, R. and Hunter, R. L., 2004. Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation. Toxicological Sciences, 77(1), 126-134.
- Larue, C., Khodja, H., Herlin-Boime, N., Brisset, F., Flank, A. M., Fayard, B., Chaillou, S. and Carrière, M., 2011. Investigation of titanium dioxide nanoparticles toxicity and uptake by plants. In Journal of Physics: Conference Series, 304(1), 012057-012065.
- Lee, C. W., Mahendra, S., Zodrow, K., Li, D., Tsai, Y. C., Braam, J. and Alvarez, P. J., 2010. Developmental phytotoxicity of metal oxide nanoparticles to *Arabidopsis thaliana*. Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal, 29(3), 669-675.
- Lee, W. M. and An, Y. J., 2013. Effects of zinc oxide and titanium dioxide nanoparticles on green algae under visible, UVA, and UVB irradiations: no evidence of enhanced algal toxicity under UV pre-irradiation. Chemosphere, 91(4), 536-544.
- Li, W., Ni, C., Lin, H., Huang, C. P. and Shah, S. I., 2004. Size dependence of thermal stability of TiO<sub>2</sub> nanoparticles. Journal of Applied Physics, 96(11), 6663-6668.
- Lim, M. A., Kim, D. H., Park, C. O., Lee, Y. W., Han, S. W., Li, Z., Williams, R. S. and Park, I., 2012. A new route toward ultrasensitive, flexible chemical sensors: metal nanotubes by wet-chemical synthesis along sacrificial nanowire templates. ACS Nano, 6(1), 598-608.
- Lin, D. and Xing, B., 2007. Phytotoxicity of nanoparticles: inhibition of seed germination and root growth. Environmental Pollution, 150(2), 243-250.
- Lin, W., Huang, Y. W., Zhou, X. D. and Ma, Y., 2006. Toxicity of cerium oxide nanoparticles in human lung cancer cells. International Journal of Toxicology, 25(6), 451-457.
- Liu, J., Fan, D., Wang, L., Shi, L. I. L. I., Ding, J., Chen, Y. and Shen, S., 2014. Effects of ZnO, CuO, Au, and TiO<sub>2</sub> nanoparticles on *Daphnia magna* and early life stages of zebrafish *Danio rerio*. Environment Protection Engineering, 40(1), 139-149.
- Lodish, H. and Zipursky, S. L., 2001. Molecular cell biology. Biochemistry and Molecular Biology Education, 29, 126-133.
- Ma, H., Williams, P. L. and Diamond, S. A., 2013. Ecotoxicity of manufactured ZnO nanoparticles—a review. Environmental Pollution, 172, 76-85.
- Madhav, M. R., David, S. E. M., Kumar, R. S., Swathy, J. S., Bhuvaneshwari, M., Mukherjee, A. and Chandrasekaran, N., 2017. Toxicity and accumulation of copper oxide (CuO) nanoparticles in different life stages of *Artemia salina*. Environmental Toxicology and Pharmacology, 52, 227-238.
- Maisano, M., Cappello, T., Catanese, E., Vitale, V., Natalotto, A., Giannetto, A., Berreca, D., Brunelli, E., Mouceri, A. and Fasulo, S., 2015. Developmental abnormalities and

- neurotoxicological effects of CuO NPs on the black sea urchin *Arbacia lixula* by embryotoxicity assay. *Marine Environmental Research*, 111, 121-127.
- Maynard-Smith, J., 1966. Theories of Aging. Topics in the biology of Aging, Ed: Krohn, P. L. Interscience, New York, 1-35.
- Mousavi, M., Hashemi, A., Arjmand, O., Amani, A. M., Babapoor, A., Fateh, M. A., Fateh, H., Mojoudi, F., Esmaeili, H. and Jahandideh, S., 2018. Erythrosine adsorption from aqueous solution via decorated graphene oxide with magnetic iron oxide nano particles: kinetic and equilibrium studies. *Acta Chimica Slovenica*, 65(4), 882-894.
- Nalbant, S., 2006. Yaşlanmanın biyolojisi. *Türk Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 52, 12-17.
- Nasir, S., Islam, S., Gul, T., Shah, Z., Khan, M. A., Khan, W., Khan, A. Z. and Khan, S., 2018. Three-dimensional rotating flow of MHD single wall carbon nanotubes over a stretching sheet in presence of thermal radiation. *Applied Nanoscience*, 8(6), 1361-1378.
- Ng, C. T., Yong, L. Q., Hande, M. P., Ong, C. N., Yu, L. E., Bay, B. H. and Baeg, G. H., 2017. Zinc oxide nanoparticles exhibit cytotoxicity and genotoxicity through oxidative stress responses in human lung fibroblasts and *Drosophila melanogaster*. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 1621-1637.
- Norry, F.M. and Loeschcke, V.R., 2002. Longevity and resistance to cold stress in cold-stress selected lines and their controls in *Drosophila melanogaster*. *Journal of Evolutionary Biology*, 15 (5), 775-783.
- Oberdörster, G., Oberdörster, E. and Oberdörster, J., 2005. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental Health Perspectives*, 113(7), 823-839.
- Olanow, C. W., 2004. Manganese-induced parkinsonism and Parkinson's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1012(1), 209-223.
- Ong, C., Yung, L. Y. L., Cai, Y., Bay, B. H. and Baeg, G. H., 2015. *Drosophila melanogaster* as a model organism to study nanotoxicity. *Nanotoxicology*, 9(3), 396-403.
- Ono, T., Uehara, Y., Saito, Y. and Ikehata, H., 2002. Mutation theory of aging, assessed in transgenic mice and knockout mice. *Mechanisms of Ageing and Development*, 123(12), 1543-1552.
- Özbay, E. ve Gülce, H. 2014. Çinko oksit nanopartikülleri sentezi ve karakterizasyonu. *Selçuk Üniversitesi Mühendislik, Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 2(4), 1-5.
- Panacek, A., Pucek, R., Safarova, D., Dittrich, M., Richtrova, J., Benickova, K., and Kvittek, L., 2011. Acute and chronic toxicity effects of silver nanoparticles (NPs) on *Drosophila melanogaster*. *Environmental Science and Technology*, 45(11), 4974-4979.
- Pandey, U. B. and Nichols, C. D., 2011. Human disease models in *Drosophila melanogaster* and the role of the fly in therapeutic drug discovery. *Pharmacological Reviews*, 63(2), 411-436.
- Papageorgiou, I., Brown, C., Schins, R., Singh, S., Newson, R., Davis, S., Fisher, J., Ingham, E. and Case, C. P., 2007. The effect of nano- and micron-sized particles of cobalt-chromium alloy on human fibroblasts *in vitro*. *Biomaterials*, 28(19), 2946-2958.
- Perker, Z. S., 2010. Yüzyılımızda nanoteknoloji ve yapı malzemesi alanına etkileri. *Engineering Sciences*, 5 (4), 639-648.

- Perreault, F., Melegari, S. P., da Costa, C. H., Rossetto, A. L. D. O. F., Popovic, R. and Matias, W. G., 2012. Genotoxic effects of copper oxide nanoparticles in Neuro 2A cell cultures. *Science of The Total Environment*, 441, 117-124.
- Pinheiro, T., Moita, L., Silva, L., Mendonça, E. and Picado, A., 2013. Nuclear microscopy as a tool in TiO<sub>2</sub> nanoparticles bioaccumulation studies in aquatic species. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 306, 117-120.
- Polat, S. ve Fenercioğlu, H., 2014. Gıda ambalajlamasında nanoteknoloji uygulamaları: inorganik nanopartiküllerin kullanımı. *Gıda*, 39(3), 187-194.
- Pompa, P. P., Vecchio, G., Galeone, A., Brunetti, V., Sabella, S., Maiorano, G., Falqui, A., Bertoni, G. and Cingolani, R., 2011. *In vivo* toxicity assessment of gold nanoparticles in *Drosophila melanogaster*. *Nano Research*, 4(4), 405-413.
- Prathna, T. C., Sharma, S. K. and Kennedy, M., 2018. Nanoparticles in household level water treatment: an overview. *Separation and Purification Technology*, 199, 260-270.
- Rahman, Q., Lohani, M., Dopp, E., Pemsel, H., Jonas, L., Weiss, D. G. and Schiffmann, D., 2002. Evidence that ultrafine titanium dioxide induces micronuclei and apoptosis in Syrian hamster embryo fibroblasts. *Environmental Health Perspectives*, 110(8), 797-800.
- Rastogi, A., Zivcak, M., Sytar, O., Kalaji, H. M., He, X., Mbarki, S. and Brestic, M., 2017. Impact of metal and metal oxide nanoparticles on plant: a critical review. *Frontiers in Chemistry*, 5, 78, doi.org/10.3389/FCHEM.2017.00078.
- Rattan, S. I., 2006. Theories of biological aging: genes, proteins, and free radicals. *Free Radical Research*, 40(12), 1230-1238.
- Richter, J. W., Shull, G. M., Fountain, J. H., Guo, Z., Musselman, L. P., Fiumera, A. C. and Mahler, G. J., 2018. Titanium dioxide nanoparticle exposure alters metabolic homeostasis in a cell culture model of the intestinal epithelium and *Drosophila melanogaster*. *Nanotoxicology*, 12(5), 390-406.
- Risom, L., Møller, P. and Loft, S., 2005. Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 592(1-2), 119-137.
- Robinson, D. K. R. and Morrison, M. J., 2009. Nanotechnology Developments for the Agrifood Sector. Report of the ObservatoryNANO.
- Rose, M., Flatt, T., Graves Jr, J. L., Greer, L. F., Martinez, D. E., Matos, M., Mueller, D. L., Reis, J. S. R. and Shahrestani, P., 2012. What is aging?. *Frontiers in Genetics*, 3, 134, doi.org/10.3389/fgene.2012.00134.
- Sadik, O. A., 2013. Anthropogenic nanoparticles in the environment. *Environmental Science: Processes and Impacts*, 15(1), 19-20.
- Sadiq, R., Khan, Q. M., Mobeen, A. and Hashmat, A. J., 2015. *In vitro* toxicological assessment of iron oxide, aluminium oxide and copper nanoparticles in prokaryotic and eukaryotic cell types. *Drug and Chemical Toxicology*, 38(2), 152-161.
- Sahooli, M., Sabbaghi, S. and Saboori, R., 2012. Synthesis and characterization of mono sized CuO nanoparticles. *Materials Letters*, 81, 169-172.
- Salata, O. V., 2004. Applications of nanoparticles in biology and medicine. *Journal of Nanobiotechnology*, 2(1), 3-9.

- Salawu, A., Wright, K., Al-Kathiri, A., Wyld, L., Reed, M. and Sisley, K., 2018. Sister chromatid exchange and genomic instability in soft tissue sarcomas: potential implications for response to DNA-damaging treatments. *Sarcoma*, 2018, 1-8.
- Sapkota, A., Symons, J. M., Kleissl, J., Wang, L., Parlange, M. B., Ondov, J., Breyse, N. P., Diette, B. G., Eggleston, P. A. and Buckley T. J., 2005. Impact of the 2002 Canadian forest fires on particulate matter air quality in Baltimore city environment. *Science and Technology*, 39, 24-32.
- Sario, S., Silva, A. M. and Gaivão, I., 2018. Titanium dioxide nanoparticles: Toxicity and genotoxicity in *Drosophila melanogaster* (SMART eye-spot test and comet assay in neuroblasts). *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 831, 19-23.
- Saud Alarifi, D. A., Al-Doaiss, A. A., Ali, B. A., Ahmed, M. and Al-Khedhairi, A. A., 2013. Histologic and apoptotic changes induced by titanium dioxide nanoparticles in the livers of rats. *International Journal of Nanomedicine*, 8, 3937-3943.
- Sayes, C. M., Wahi, R., Kurian, P. A., Liu, Y., West, J. L., Ausman, K. D., Warheit, B. D. and Colvin, V. L., 2006. Correlating nanoscale titania structure with toxicity: a cytotoxicity and inflammatory response study with human dermal fibroblasts and human lung epithelial cells. *Toxicological Sciences*, 92(1), 174-185.
- Schneider, T., Westermann, M. and Gleis, M., 2017. *In vitro* uptake and toxicity studies of metal nanoparticles and metal oxide nanoparticles in human HT29 cells. *Archives of Toxicology*, 91(11), 3517-3527.
- Schrand, A. M., Rahman, M. F., Hussain, S. M., Schlager, J. J., Smith, D. A. and Syed, A. F., 2010. Metal-based nanoparticles and their toxicity assessment. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 2(5), 544-568.
- Sharma, V. K., Filip, J., Zboril, R. and Varma, R. S., 2015. Natural inorganic nanoparticles—formation, fate, and toxicity in the environment. *Chemical Society Reviews*, 44(23), 8410-8423.
- Sharma, V., Shukla, R. K., Saxena, N., Parmar, D., Das, M. and Dhawan, A., 2009. DNA damaging potential of zinc oxide nanoparticles in human epidermal cells. *Toxicology Letters*, 185(3), 211-218.
- Shi, H., Magaye, R., Castranova, V. and Zhao, J., 2013. Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data. *Particle and Fibre Toxicology*, 10(1), 15-48.
- Shi, Z., Shao, L., Jones, T. P. and Lu, S., 2005. Microscopy and mineralogy of airborne particles collected during severe dust storm episodes in Beijing, China. *Journal of Geophysical Research: Atmospheres*, 110(D1), 3-13.
- Shvedova, A. A., Pietroiusti, A., Fadeel, B. and Kagan, V. E., 2012. Mechanisms of carbon nanotube-induced toxicity: focus on oxidative stress. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 261(2), 121-133.
- Shvedova, A., Castranova, V., Kisin, E., Schwegler-Berry, D., Murray, A., Gandelsman, V. and Baron, P., 2003. Exposure to carbon nanotube material: assessment of nanotube cytotoxicity using human keratinocyte cells. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, 66(20), 1909-1926.
- Simmons, F. H. and Bradley, T. J., 1997. An analysis of resource allocation in response to dietary yeast in *Drosophila melanogaster*. *Journal of Insect Physiology*, 43(8), 779-788.

- Sinclair, B. J. and Roberts, S. P., 2005. Acclimation, shock and hardening in the cold. *Journal of Thermal Biology*, 30(8), 557-562.
- Singh, J., Kaur, G. and Rawat, M., 2016. A brief review on synthesis and characterization of copper oxide nanoparticles and its applications. *Journal Bioelectrons and Nanotechnology*, 1(1), 9-18.
- Soleimani, M. and Habibi-Pirkoohi, M., 2017. Biosynthesis of silver nanoparticles using *Chlorella vulgaris* and evaluation of the antibacterial efficacy against *Staphylococcus aureus*. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*, 9(3), 120-125.
- Song, M. F., Li, Y. S., Kasai, H. and Kawai, K., 2011. Metal nanoparticle-induced micronuclei and oxidative DNA damage in mice. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 50(3), 211-216.
- Sørensen, J. G. and Loeschcke, V., 2002. Decreased heat-shock resistance and down regulation of Hsp70 expression with increasing age in adult *Drosophila melanogaster*. *Functional Ecology*, 16(3), 379-384.
- Sozou, P. D. and Seymour, R. M., 2004. To age or not to age. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 271(1538), 457-463.
- Spitsbergen, J. M. and Kent, M. L., 2003. The state of the art of the zebrafish model for toxicology and toxicologic pathology research—advantages and current limitations. *Toxicologic Pathology*, 31(1), 62-87.
- Stocker, H. and Gallant, P., 2008. Getting started. In *Drosophila*, 27-44.
- Sürengil, G. ve Kılınç, B., 2011. Gıda-ambalaj sektöründe nanoteknolojik uygulamalar ve su ürünleri açısından önemi. *Journal of Fisheries Sciences*, 5(4), 317-325.
- Sycheva, L. P., Zhurkov, V. S., Iurchenko, V. V., Daugel-Dauge, N. O., Kovalenko, M. A., Krivtsova, E. K. and Durnev, A. D., 2011. Investigation of genotoxic and cytotoxic effects of micro- and nanosized titanium dioxide in six organs of mice *in vivo*. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 726(1), 8-14.
- Tarantini, A., Huet, S., Jarry, G., Lanceleur, R., Poul, M., Tavares, A. and Fessard, V., 2015. Genotoxicity of synthetic amorphous silica nanoparticles in rats following short-term exposure. Part 1: Oral route. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 56(2), 218-227.
- Tarhan, Ö., Gökmen, V. ve Harsa, Ş., 2010. Nanoteknolojinin gıda bilim ve teknolojisi alanındaki uygulamaları. *Gıda*, 35(3), 219-225.
- Tatar, M. and Promislow, D. E. L., 1997. Fitness costs of female reproduction. *Evolution*, 51(4), 1323-1326.
- Taylor, D. A., 2002. Dust in the wind. *Environmental Health Perspectives*, 110(2), 80-87.
- Tiano, L., Armeni, T., Venditti, E., Barucca, G., Mincarelli, L. and Damiani, E., 2010. Modified TiO<sub>2</sub> particles differentially affect human skin fibroblasts exposed to UVA light. *Free Radical Biology and Medicine*, 49(3), 408-415.
- Trouiller, B., Reliene, R., Westbrook, A., Solaimani, P. and Schiestl, R. H., 2009. Titanium dioxide nanoparticles induce DNA damage and genetic instability *in vivo* in mice. *Cancer Research*, 69(22), 8784-8789.
- Türkez, H. and Geyikoğlu, F., 2007. An *in vitro* blood culture for evaluating the genotoxicity of titanium dioxide: the responses of antioxidant enzymes. *Toxicology and Industrial Health*, 23(1), 19-23.

- Ungewitter, E. and Scrable, H., 2009. Antagonistic pleiotropy and p53. *Mechanisms of Ageing and Development*, 130(1-2), 10-17.
- Unlü, H. and Bozcuk, A. N., 1979. Genetics of longevity in *Drosophila*—I. The effects of w, m and f mutant genes in various genotype combinations. *Experimental Gerontology*, 14(3), 117-124.
- Uysal, H., Aydoğan, M. N. and Algur, O. F., 2002. Effect of single cell protein as a protein source in *Drosophila* culture. *Brazilian Journal of Microbiology*, 33(4), 314-317.
- Uysal, H. and Kaya, Y., 2004. Toxicity of *Euphorbia canariensis* latex to some developmental stages of *Drosophila melanogaster* (Diptera: Drosophilidae). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 72(1), 45-53.
- Uysal, H., Altun, D., Askin, H. ve Aslan, A., 2008. *Drosophila melanogaster*'de *Usnea longissima* Ach. likeninin su ektresinin ömür uzunluğu üzerine etkisinin araştırılması. Türkiye 10. Gıda Kongresi, Erzurum.
- Uysal, H., Kızılet H., Ayar, A., and Taheri, A., 2015. The use of endemic Iranian plant, *Echium amoenum* against the ethyl methanesulfonate and the recovery of mutagenic effects. *Toxicology Industrial Health*, 31 (1),44-51.
- Ünşar, E. K., 2013. Nanopartiküllerin evsel arıtma çamurlarının anaerobik parçalanabilirliği üzerine etkilerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Akdeniz Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Antalya.
- Van Benschoten, J. E., Reed, B. E., Matsumoto, M. R. and McGarvey, P. J., 1994. Metal removal by soil washing for an iron oxide coated sandy soil. *Water Environment Research*, 66(2), 168-174.
- Waghmode, M. S., Gunjal, A. B., Mulla, J. A., Patil, N. N. and Nawani, N. N., 2019. Studies on the titanium dioxide nanoparticles: Biosynthesis, applications and remediation. *Springer Nature Journal of Applied Sciences*, 1(4), 310, doi.org/10.1007/s42452-019-0337-3.
- Wang, Z., Li, N., Zhao, J., White, J. C., Qu, P. and Xing, B., 2012. CuO nanoparticle interaction with human epithelial cells: cellular uptake, location, export, and genotoxicity. *Chemical Research in Toxicology*, 25(7), 1512-1521.
- Xia, T., Kovoichich, M., Liong, M., Madler, L., Gilbert, B., Shi, H., Yeh, J. I., Zink, J. J. and Nel, A. E., 2008. Comparison of the mechanism of toxicity of zinc oxide and cerium oxide nanoparticles based on dissolution and oxidative stress properties. *American Chemical Society Nano*, 2(10), 2121-2134.
- Yakar, Z., 2018. Nanoteknolojinin Gelişimi. *Nanoteknoloji*, 1(1), 31-46.
- Yano, E., Yokoyama, Y., Higashi, H., Nishii, S., Maeda, K. and Koizumi, A., 1990. Health effects of volcanic ash: a repeat study. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 45(6), 367-373.
- Yao, M., He, L., McClements, D. J. and Xiao, H., 2015. Uptake of gold nanoparticles by intestinal epithelial cells: impact of particle size on their absorption, accumulation, and toxicity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63(36), 8044-8049.
- Yıldız, M. G., Aras, S. ve Duman, D. C., 2009. Telomerlerin yaşlanma ve kanser ilişkisindeki rolü. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 187-200.
- Zhang, X. Q., Yin, L. H., Meng, T. A. N. G. and Pu, Y. P., 2011. ZnO, TiO<sub>2</sub>, SiO<sub>2</sub>, and Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles-induced toxic effects on human fetal lung fibroblasts. *Biomedical and Environmental Sciences*, 24(6), 661-669.

- Zhu, X., Wang, J., Zhang, X., Chang, Y. and Chen, Y., 2009. The impact of ZnO nanoparticle aggregates on the embryonic development of zebrafish (*Danio rerio*). *Nanotechnology*, 20(19), 95-103.
- Ziental, D., Czarczynska-Goslinska, B., Mlynarczyk, D. T., Glowacka-Sobotta, A., Stanisz, B., Goslinski, T. and Sobotta, L., 2020. Titanium dioxide nanoparticles: Prospects and applications in medicine. *Nanomaterials*, 10(2), 387, doi.org/10.3390/nano10020387.



## ÖZGEÇMİŞ

<b>Kişisel Bilgiler</b>	
<b>Adı Soyadı:</b>	Kakageldi Amandurdyev
<b>Doğum tarihi:</b>	
<b>Doğum Yeri:</b>	Türkmenbaşı/Türkmenistan
<b>Uyruğu:</b>	Türkmenistan
<b>Adres:</b>	Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
<b>Tel:</b>	
<b>E-mail:</b>	
<b>Eğitim</b>	
<b>Lise:</b>	Türkmenbaşı 12. lisesi
<b>Lisans:</b>	Atatürk Üniversitesi, Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi, Biyoloji Öğretmenliği Biyoloji Bölümü
<b>Yüksek lisans:</b>	Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
<b>Tezden Üretilmiş Yayınlar</b>	
1. Amandurdiyev, K. ve Uysal, H., 2019. Ömür uzunluğunu sınırlandırıcı bir faktör olarak nanopartiküller. Mas International Conference On Mathematics-Engineering-Natural and Medical Sciences-V, Erzurum.	